produse farmaceutice



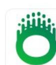
sumar

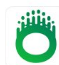
ministerul sănătăţii • ministerul industriei chimice

produse farmaceutice

1985

Editura Medicală





Lucrare apărută sub îndrumarea :

Dr. farm. **I. IONESCU**, Farm. **SILVIA IONESCU**, Farm. **I. MATEESCU**

Revizia științifică :

Dr. **E. A. POPESCU**

Lucrare apărută sub îngrijirea :

OFICIULUI CENTRAL FARMACEUTIC

COMANDA NR. 9032

stările comatoase la copil. diagnostic şi tratament

PROF. VALERIU POPESCU,
DR. C. ARION

CLINICA DE PEDIATRIE «23 AUGUST», BUCUREŞTI

1. DATE GENERALE

1.1. DEFINIŢIA STĂRII COMATOASE

Prin stare comatoasă (comă) se înţelege sindromul clinic caracterizat prin :

- perturbarea — în general de durată şi profundă — a conştienţei;
- reducerea, în diverse grade, a reactivităţii sistemului nervos central (SNC) faţă de stimulii externi (ca de altfel şi de cei interni, ceea ce este însă mai greu de obiectivat clinic) ; spre deosebire de stările precomatoase, reacţiile psihice la excitanţi externi de intensitate obişnuită, normală sînt absente ;
- tulburarea de diferite intensităţi a funcţiilor vegetative, deşi — în general — funcţiile vitale (circulaţia, respiraţia, termoreglarea), exceptînd stadiul cel mai avansat al stărilor comatoase („coma depăşită“) sînt păstrate.

După *gradul de severitate*, alterările stării de conştienţă se clasifică în :

- stări precomatoase,
- stări comatoase.

Stările precomatoase se caracterizează prin :

- creşterea progresivă a pragurilor şi latenţelor evocării proceselor psihice la excitanţi externi de intensitate normală, obişnuită ;
- scăderea progresivă a vitezei desfăşurării lor.

Aceste caracteristici ale stărilor precomatoase se manifestă atît în ceea ce priveşte procesele psihice subiective (recepţie întîrziată a stimulilor din mediul extern, percepţii şi reprezentări lente, ideaţie raţională greoaie cu mobilitate redusă, scăderea tonusului afectiv şi voliţional), cît şi în ceea ce priveşte datele obiective psihocomportamentale (bradikinezie psihocomportamentală, răspunsuri verbomotorii lente, incomplete, simple, rudimentare, uneori total neadecvate, lipsite de sens) ;

- păstrarea reflexului condiţionat de clipire la ameninţare (ceea ce le diferenţiază de stările comatoase) ;
- modificări EEG în repaus : tendinţa de scădere a incidenţei şi amplitudinii ritmului α şi înlocuirea sa cu ritmuri mai lente (θ şi Δ), reapariţia sau amplificarea ritmului α la diverşi stimuli senzoriali (prin trecerea de la o fază de vigilenţă mai redusă la una mai înaltă, asemănătoare aceleia din repaus la individul normal).

În rîndul stărilor precomatoase se disting, după progresiunea severităţii instalării perturbărilor de conştienţă (Predescu şi Ionescu, 1976) :

- *obtuzia*, în care toate procesele psihice — păstrate — se realizează cu latenţă crescută ;
- *hebetitudinea*, caracterizată prin perplexitate faţă de situaţie ;
- *torpoarea*, asemănătoare somnolenţei ;
- *obnubilarea*, în care există bradipsihie accentuată ;
- *stupoarea*, în care activitatea psihomotorie generală şi verbală este suspendată ;
- *soporul*, caracterizat prin somnolenţă accentuată.

Stările comatoase. Definite conform criteriilor expuse, se diferenţiază de stările precomatoase îndeosebi prin faptul că reacţiile psihice la excitanţi de intensităţi normale sînt total absente.

După gradul de severitate a afectării conştienţei, stările comatoase se clasifică astfel (tabelul 1) :

Tabelul 1

APRECIEREA GRADULUI DE PROFUNZIME A COMELOR (după J. Laugier, F. Gold)*

Stadii	*Contactul verbal cu bolnavul*	*Comportament spontan*	*Reactivitate*	*Tonus muscular*	*Reflexe*				*Control sfincterian*	*Tulburări vegetative*	*Aspectul EEG*
					Clipire la amenințare	*Cornean*	*Fotomotor*	*ROT*			
Stadiul I (coma vigilă)	±	somnolență sau agitație	păstrată	normal	±	+	+	+	±	Absente	● Încetinirea traseului ● Reactivitatea păstrată
Stadiul II (coma medie)	0	inerție	vizuală : 0 auditivă : ↓ nociceptivă : +	variabil	0	±	+	variabil	micțiune automată	Respiratorii	● Unde θ și Δ ● Periodicitate ● Reactivitate încă păstrată
Stadiul III (coma profundă, coma carus)	0	inerție sau hipotonie	abolită	0	0	0	±	variabil	0	Respiratorii (+++) Circulatorii	● Unde Δ ● Reactivitate absentă
Stadiul IV (coma depășită ; moarte cerebrală)	0	hipotonie	abolită	0	0	0	0	0	0	Respirația spontană abolită	Traseu plat (izoelectric) permanent
			Posibilitatea semnelor de eliberare medulară								
Coma cu siderare vegetativă (reversibilă)	0	hipotonie	abolită	0	0	0	0	0	0	Respirația spontană abolită	Traseu electric plat tranzitoriu

* în : G. Huault și colab. : „Pédiatrie d'urgence", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977, cap. 80, „Coma", pp. 321–329.

Coma de gradul I (coma uşoară, coma vigilă)

Bolnavul reacţionează verbomotor foarte simplu şi numai la stimuli verbali şi dureroşi intenşi şi insistenţi. Tonusul muscular este normal, reflexul de clipire la ameninţare este prezent, dar redus ca intensitate şi cu timp de latenţă crescut. Controlul sfincterian este variabil, tulburările vegetative sînt absente. Reflexul fotomotor este normal. Ambele faze ale reflexului de deglutiţie (condiţionată şi necondiţionată) sînt prezente.

Electroencefalografic se observă încetinirea traseului de fond şi reactivitate păstrată (fig. 1).

Coma de gradul al II-lea (coma medie coma tipică)

Conştienţa este abolită, stimulii — chiar cei mai puternici — nemaiavînd acte reflex condiţionate motorii sau verbomotorii, ci doar reflexe necondiţionate şi acte comportamentale inferioare, integrate metameric.

Reflexul condiţionat de clipire la ameninţare este abolit, reflexul corneean este, în general, prezent.

Funcţiile vegetative necondiţionate, esenţiale menţinerii vieţii, sînt păstrate (respiraţia, circulaţia, termoreglarea).

Faza reflex necondiţionată a deglutiţiei este păstrată (atingerea buzelor de către alimente nu declanşează mişcarea de apucare, dar o dată introduse în cavitatea bucală şi orofaringe se declanşează deglutiţia acestora). La stimulare în teritoriul cutanat segmentar se declanşează micţiunea automată.

EEG se remarcă predominanţa ritmurilor lente (delta şi theta), dar traseul se caracterizează prin periodicitate (prezenţa de zone cu ritmuri mai rapide, alternînd cu largi porţiuni de ritmuri lente) şi reactivitatea încă prezentă la diverşi excitanţi (fig. 2).

Coma de gradul al III-lea (coma profundă, coma carus)

Reactivitatea normală la stimuli este abolită ; stimularea poate duce doar la apariţia reacţiilor posturale integrate în segmente filogenetic mai vechi ale creierului (reacţia de decorticare, reacţia de decerebrare).

Reflexul necondiţionat corneean este mult diminuat sau absent, ca şi cel fotomotor. Dispare şi faza reflex necondiţionată a deglutiţiei.

Tonusul muscular este mult diminuat, reflexele osteotendinoase se produc greu ; controlul micţiunilor este abolit.

În acest stadiu apar tulburări vegetative : respiratorii îndeosebi (bronhoplegie, perturbarea activităţii de comandă a centrilor respiratori), circulatorii şi de termoreglare, care pot fi însă reversibile.

EEG este caracterizată prin prezenţa de unde delta, de amplitudine mare, sau aplatizate, ca şi prin lipsa reactivităţii la stimuli, chiar la cei nociceptivi foarte intenşi (fig. 3).

Coma depăşită (coma de gradul al IV-lea)

Reprezintă stadiul cel mai profund, caracterizat prin :

- abolirea tuturor reflexelor şi prăbuşirea tonusului muscular ;
- pupile midriatice, areactive ;
- posibilitatea instalării semnelor de eliberare medulară, secundară abolirii controlului mecanismelor naturale superioare (reflexele tonice cervicale, reflexul de alungire încrucişată a membrului inferior) ;
- abolirea funcţiei de automatism respirator şi prăbuşirea tensiunii arteriale.

Funcţia automată cardiacă poate fi menţinută numai dacă se asigură ventilaţia artificială şi se susţine medicamentos circulaţia ; exitusul se produce îndată ce se întrerupe ventilaţia asistată.

Funcţia de termoreglare este, de asemenea, prăbuşită.

Electroencefalografic se înregistrează traseu plat (fig. 4) şi chiar injectarea intravenoasă de substanţe activatoare ale EEG (exemplu : pentetrazolul) nu modifică traseul.

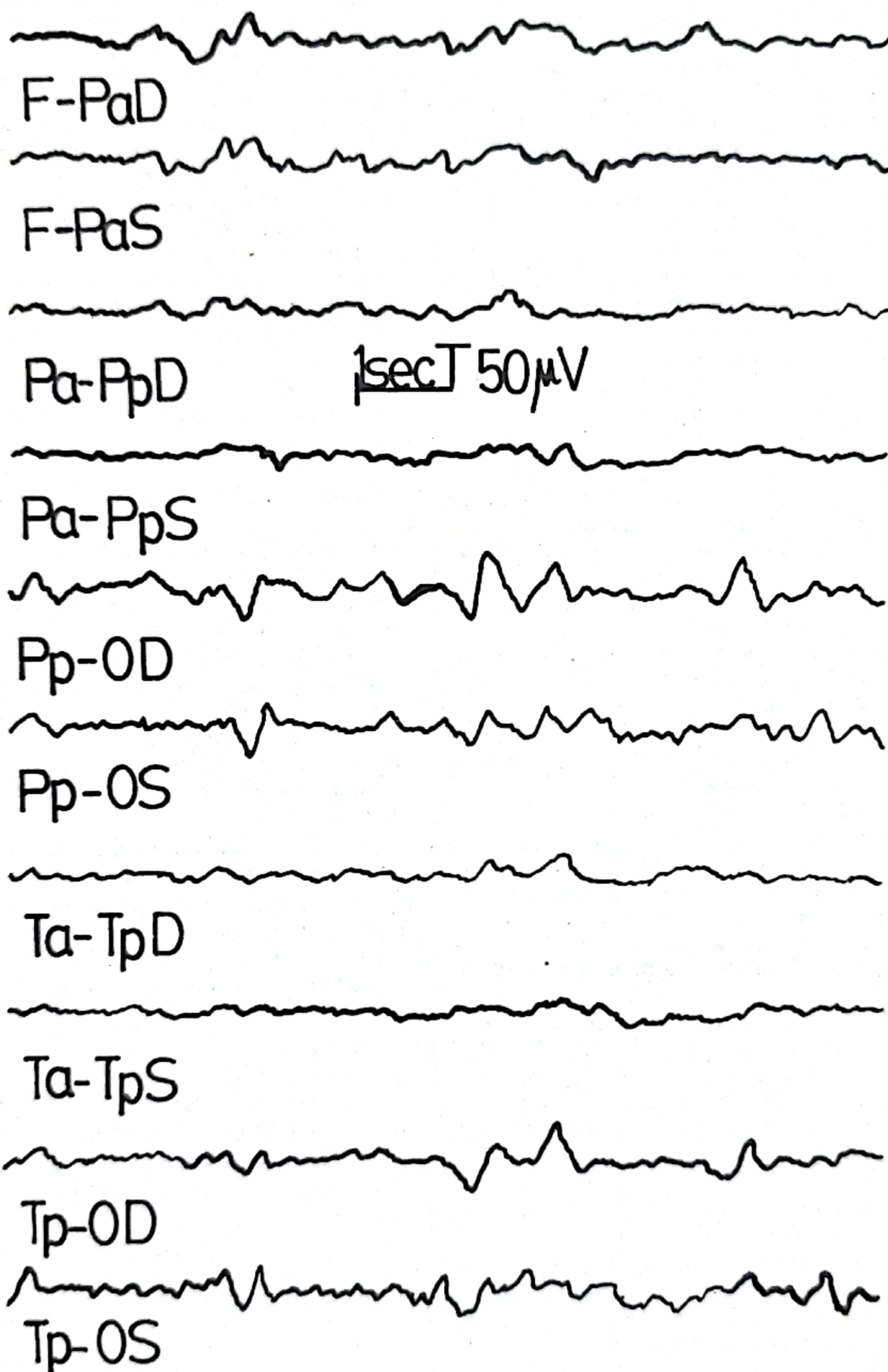


Fig. 1.a. Trasee de aspect normal. Ritm alfa bine reprezentat.

F-PaD

F-PaS

Pa-PpD

Pa-PpS   1sec 50µV

Pp-OD

Pp-OS

Ta-TpD

Ta-TpS

Tp-OD

Tp-OS

Fig. 1.b. Comă stadiul I. Unde lente în banda theta şi delta mediovoltate, difuze, mai ample pe derivaţiile posterioare bilateral.

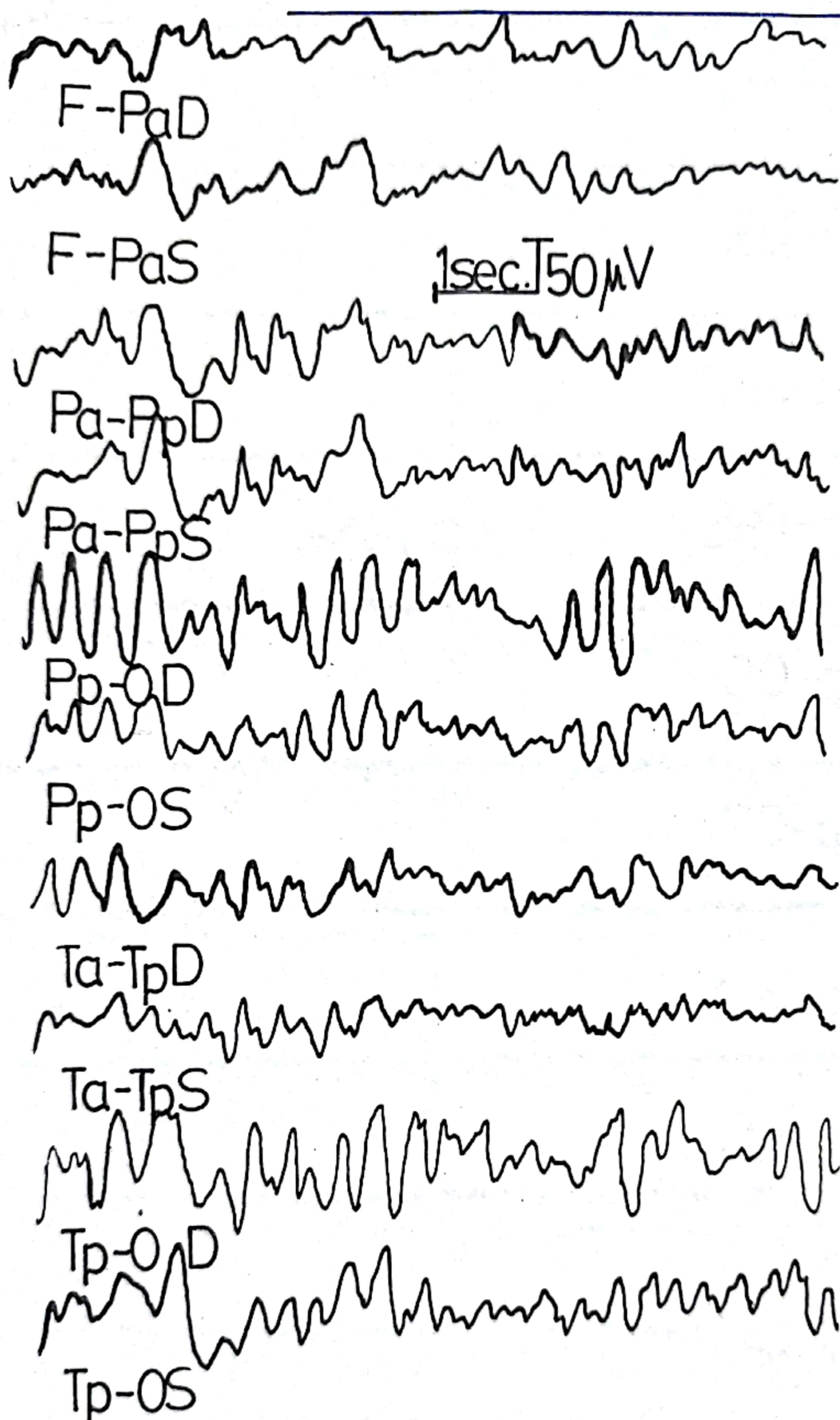


Fig. 2. Comă stadiul II — Bufeuri de unde lente în bandă Θ (theta) şi Δ (delta), ample.

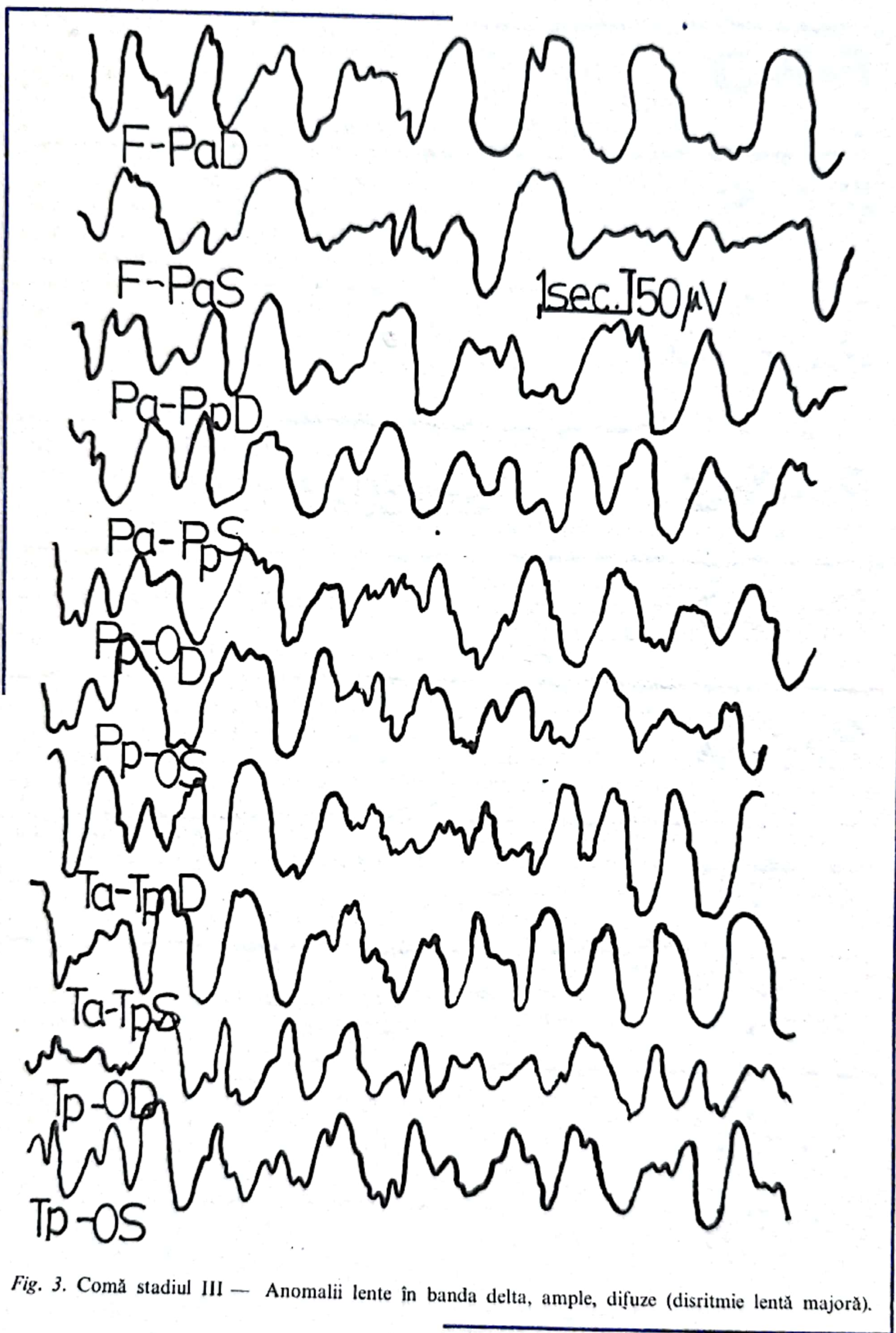


Fig. 3. Comă stadiul III — Anomalii lente în banda delta, ample, difuze (disritmie lentă majoră).

F-PaD

F-PaS

Pa-Pp D

Pa-PpS 1sec 50 µV

Pp-OD

Pp-OS

Ta-TpD

Ta-TpS

Tp-OD

Tp-OS

Fig. 4. Comă depăşită (stadiul IV). Trasee plate, izoelectrice.

Diferenţa carotidojugulară a oxihemoglobinei din sîngele circulant este foarte redusă, exprimînd moartea creierului.

În ultimul timp s-a descris o variantă de stare comatoasă specifică intoxicaţiilor cu deprimante ale SNC, care se manifestă clinic prin semnele comei depăşite, cu modificări EEG similare, dar care poate fi reversibilă în urma măsurilor de terapie intensivă : *coma cu siderare vegetativă.*

2. ABORDAREA PRACTICĂ A UNEI STĂRI COMATOASE LA COPIL

2.1. ATITUDINEA INIŢIALĂ ÎN FAŢA UNEI STĂRI COMATOASE

În prezenţa unui sugar sau copil în stare comatoasă, medicul trebuie să obţină în minimum de timp o serie de *informaţii critice* şi să iniţieze *un minimum de gesturi de reanimare*, care să permită abordarea etiologică şi instituirea terapiei ulterioare, îndeosebi în situaţiile „amenințătoare de viață".

a) *Informaţiile critice* care trebuie obţinute rapid sînt :

Dacă funcţia respiratorie este adecvată ?

Se apreciază activitatea centrilor de comandă ai respiraţiei (frecvenţa respiratorie şi ritmul respirator), libertatea căilor aeriene superioare, prezenţa semnelor de supraîncărcare traheobronşică, prezenţa semnelor de insuficienţă respiratorie (sindrom de luptă respiratorie, coloraţia tegumentelor şi mucoaselor).

Un semn de deosebită gravitate îl constituie *sindromul asfixic*, manifestat prin bradipnee superficială, neregulată, extremă şi încărcare traheobronşică ; biologic îi corespunde hipoxia/hipercapneea.

Dacă funcţia circulatorie este adecvată ?

Se apreciază atît activitatea cardiacă cît şi circulaţia periferică, urmărind auscultatoriu prezenţa bătăilor cardiace, alura ventriculară, prezenţa pulsului la arterele mari şi caracteristicile acestuia, frecvenţa pulsului, temperatura extremităţilor, timpul de recolorare capilară. Dacă este posibilă monitorizarea cardiacă, ea dă indicaţii asupra prezenţei tulburărilor de ritm majore. Semnele de gravitate din partea aparatului cardiovascular constau în : prezenţa *bradiaritmiei preagonice*, prezenţa unei tulburări majore de ritm sau conducere : *aritmie extrasistolică ventriculară, flutter* sau *fibrilaţie ventriculară, bloc A-V gradul 3, semnele de şoc.*

Gradul de profunzime al comei se face pe baza luării în considerare a următorilor parametri clinici :

— contactul verbal cu bolnavul ;
— comportamentul şi activitatea motorie spontană ;
— reactivitatea la stimuli ;
— tonusul muscular ;
— mărimea şi reactivitatea pupilei ;
— reflexele de clipire la ameninţare, cornean, fotomotor, devierea conjugată a globilor oculari („doll's eye reflex") şi reflexul oculovestibular ;
— prezenţa semnelor vegetative asociate (respiratorii şi cardiovasculare îndeosebi).

EEG aduce informaţii obiective suplimentare pentru precizarea profunzimii comei.

Semnele de gravitate ce ţin de profunzimea comei sînt legate de prezenţa comei depăşite (comă profundă, cu rezoluţie musculară, apnee, midriază bilaterală areactivă), anunţînd decesul.

Existenţa semnelor de hipertensiune intracraniană şi a semnelor de pericol iminent din partea HIC.

La *sugar*, semnele de gravitate sînt reprezentate de : prezenţa fontanelei anterioare sub tensiune, bombate, eventual

a semnelor de şoc hemoragic asociate (hemoragie intracraniană !), alterarea conştienţei de profunzime progresivă, prezenţa deficitului motor unilateral (sau a rigidităţii de decerebrare unilaterale) asociate midriazei fixe controlateral, tulburări de ritm respirator severe (respiraţie apneustică, respiraţie ataxică).

La *copilul mare*, semnele de hipertensiune intracraniană se recunosc pe baza tulburărilor respiratorii (respiraţie Cheyne-Stokes, hiperpneea centrală, neurogenă) agravarea profunzimii comei, semnul Babinski uni- sau bilateral, a pupilei dilatate (în special unilateral*), a paraliziei unilaterale de nerv motor ocular comun* (III), asociate posturii de decerebrare instalate controlateral.

În final, pupilele devin dilatate şi areactive, se notează pierderea motilităţii oculare, prezenţa tulburărilor severe de ritm respirator (respiraţie apneustică, respiraţie Biot, respiraţie ataxică), care precedă cu puţin timp încetarea activităţii respiratorii spontane.

● *Aprecierea lezională completă în caz de traumatism cranian sau politraumatism.*

Se va urmări prezenţa hematoamelor subcutanate şi subaponevrotice, a plăgilor craniene deschise cu liquoree, a fracturilor calotei cu înfundare, a epistaxisului, otoragiei, scurgerii de LCR prin orificiile nazale sau conductul auditiv extern.

Se va aprecia în acelaşi timp posibilitatea leziunilor traumatice severe asociate (bucomaxilofaciale, fracturi ale membrelor, fracturi ale coloanei vertebrale — în special cervicale —, fracturile costale ± pneumotorax ± hemotorax traumatic, ruptura unui viscer abdominal, prezenţa hemoragiilor intra- şi retroperitoneale).

Tot în momentul bilanţului lezional se face *hemostaza* provizorie a plăgilor epicraniene.

● Se investighează anamnestic rapid *dacă există o cauză metabolică sau toxică exogenă curabilă, care să necesite instituirea promptă a tratamentului etiologic.*

● Se cer *informaţii asupra tipului activităţii convulsivante anterioare, frecvenţa acesteia şi posibila relaţie cu o stare de rău convulsiv (coma postaccesuală).*

b) *Măsurile de resuscitare imediată* constau în :

● *Asigurarea funcţiei respiratorii :*

— poziţia de securitate (decubit lateral, cu faţa semiflectată spre suprafaţa de sprijin) ;

— aspirarea conţinutului gastric ;

— asigurarea libertăţii căilor aeriene (aspiraţia secreţiilor, sîngelui din cavităţile nazală, bucală, orofaringe) ;

— aplicarea unei pipe Guedel (pentru a împiedica glosoptoza) ;

— administrarea de oxigen umidificat pe mască, sondă endonazală etc. ;

— dacă este nevoie — şi în cazul că este posibil tehnic — intubaţie şi ventilaţie asistată, traheostomie.

● *Tratamentul şocului :*

— abord venos imediat şi de bună calitate, la nivelul a cel puţin două vene sau — în caz extrem — utilizarea căilor de abord excepţional (sinusul venos longitudinal superior, vena jugulară, vena subclavie) ;

— instituirea imediată a unei perfuzii endovenoase de soluţii macromoleculare şi cristaloizi, în ritm rapid, pentru umplerea patului vascular, monitorizînd presiunea arterială, circulaţia periferică, diureza.

● *Instituirea măsurilor de tratament etiologic*, ori de cîte ori este posibil (ex. administrarea de glucoză intravenos în caz de posibilă hipoglicemie, administrarea de antidoturi fiziologice sau chimice în unele come toxice exogene* etc.).

c) *Transportul într-un spital dotat cu posibilităţi de terapie intensivă* de la locul primei abordări medicale.

Condiţiile necesare transportului sînt :

● Cale de abord venos de bună calitate, perfuzie sau transfuzie în caz de şoc, hemoragie.

* Traduc hernia subtentorială a lobului temporal şi compresiunea pe trunchiul cerebral, precum şi dislocarea nervului cranian III (MOC).

* De exemplu, administrarea atropinei în coma din intoxicaţia cu substanţe organofosforice.

● Sondă gastrică (posibilitatea instalării vărsăturilor în cursul transportului !).
● Colectarea urinii.
● Dacă este cazul, posibilitatea instituirii unei resuscitări cardiorespiratorii imediate.
● Posibilitatea administrării medicației antiedem cerebral.
● Monitorizare continuă a funcțiilor vitale ; personal calificat de supraveghere și pentru resuscitare.

2.2. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A STĂRILOR COMATOASE ALE COPILULUI DUPĂ INTERNAREA ÎN SPITAL

Toate eforturile trebuie făcute pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Dificultatea majoră este de a diferenția bolile primare ale SNC însoțite de comă, de bolile sistemice sau intoxicațiile exogene care produc deprimare secundară a SNC. Vom prezenta elementele examenului clinic care sînt vitale pentru diagnosticul etiologic :

2.2.1. ANAMNEZA

Va căuta să precizeze :

Ambianța și condițiile în care s-a instalat coma :

● traumatism craniocerebral sau politraumatism ;
● ingestie — accidentală sau voluntară — de substanțe toxice ;
● tratamentele efectuate de copil (ex. : barbiturice, insulină) sau de cei din anturajul apropiat, medicamentele și toxicele posibile a fi la îndemîna copilului (aspirină, salicilați, barbiturice, fenotiazine, alte neuroleptice și tranchilizante, antidepresoare, insecticide organofosforate și organoclorurate, hidrocarburi volatile, alcool etilic etc.) ;
● modul de încălzire a locuinței (posibilă intoxicație acută cu oxid de carbon).

Modul de instalare a comei și primele simptome :

● pierderea bruscă a conștienței, în plină sănătate aparentă, sugerează ruptura unui anevrism arteriovenos cerebral, eventual precipitată de efort ;
● debutul brusc, cu cefalee intensă suboccipitală și frontală, uneori durere cervicală sau dorsală, geamăt, vărsături, comă instalată rapid, superficială, cu agitație, pune problema unei hemoragii cerebromeningiene ;
● prezența delirului, a tulburărilor psihice de tip confuzional, precedînd cu o scurtă durată coma, ridică următoarele posibilități diagnostice :
— comă infecțioasă (meningite, encefalite, malarie) ;
— comă toxică (alcoolică, intoxicație atropinică, cu fenotiazine, droguri halucinogene) ;
— comă metabolică (hepatică, diabetică, uremică) ;
● o perioadă febrilă, precedînd cu ore sau zile instalarea comei ridică posibilitatea unei meningite, encefalite, meningococemii, malarii ;
● o perioadă lungă febrilă, precedînd instalarea comei, este observată în meningita tuberculoasă, abcesul cerebral ;
● prezența vărsăturilor, a diareei și a semnelor de deshidratare acută se observă în coma din toxicoze ;
● în cazul unei come instalate după un traumatism craniocerebral, trebuie precizate momentul debutului comei față de traumatism și evoluția ulterioară, putînd exista următoarele situații :
— traumatism urmat imediat de comă, reversibilă, cu ameliorare progresivă = comoție cerebrală, ECA focal sau generalizat posttraumatic ;
— existența unei scurte perioade comatoase inițial, cu trezire, interval liber și apoi revenirea stării comatoase care se agravează progresiv, ridică problema unei contuzii cerebrale cu hematom subdural acut sau subacut ;
— traumatism urmat de comă, cu instalare imediată și agravare progresivă este sugestivă pentru o contuzie cerebrală, cu hematom extradural și/sau dilacerație cerebrală, cu hemoragie cerebrală ;

• convulsiile localizate la instalarea stării comatoase se pot observa în : tumorile cerebrale, abcesul cerebral, tromboza (tromboflebita) sinusurilor venoase intracraniene.

De notat însă că vărsăturile şi convulsiile generalizate la debutul unei come au mică valoare în diagnosticul etiologic, putînd fi întîlnite în comele toxice, infecţioase, metabolice, în hipertensiunea intracraniană etc.

Antecedentele patologice ale bolnavului :

— neurologice (inclusiv epileptice) ;
— respiratorii ;
— cardiace ;
— hepatice ;
— renale ;
— metabolice (ex. : diabetul zaharat) şi endocrine (hiper- sau hipotiroidism, insuficienţă hipofizară, insuficienţă suprarenală etc.).

2.2.2. EXAMENUL CLINIC GENERAL

Furnizează următoarele categorii de informaţii utile în diagnosticul etiologic :

2.2.2.1. *TEMPERATURA CORPORALĂ*

• Hipotermia este întîlnită în comele de etiologie infecţioasă, în şocul caloric, în hemoragiile intracraniene şi în coma postaccesuală.

• Hipotermia se notează mai frecvent — cu excepţia comelor profunde de orice etiologie — în următoarele situaţii :

— comele toxice (barbiturice, alcool etilic) ;
— comele în cursul unor stări grave de şoc (prin deshidratare extracelulară, hemoragii, şoc cardiogen etc.) ;
— unele come endocrine (mixedem, insuficienţă suprarenaliană acută, coma hipofizară).

2.2.2.2. *CULOAREA TEGUMENTELOR ŞI ASPECTUL ACESTORA*

• Faciesul vultuos se întîlneşte mai frecvent în comele infecţioase febrile, în coma etilică, în coma din intoxicaţia atropinică.

• Culoarea rozată sau roz-cireşie a tegumentelor ridică suspiciunea unei intoxicaţii oxicarbonate.

• Hiperpigmentarea tegumentară şi mucoasă este un argument în favoarea insuficienţei suprarenaliene cronice (boala Addison).

• Paloarea marcată a tegumentelor şi mucoaselor este un semn de anemie acută iar coma poate fi expresia hipoxiei marcate cerebrale.

• Aspectul uscat al tegumentelor, cu reducerea elasticităţii şi turgorului (pliu cutanat leneş) ridică problema unei toxicoze de exsicaţie, a comei diabetice, a comei din insolaţii şi şoc caloric.

• Tegumente umede, hipertranspirate se întîlnesc în coma hipoglicemică şi intoxicaţia cu organofosforice.

• Prezenţa edemelor periferice este un argument pentru coma uremică.

• Infiltraţia mixedematoasă (tegumente palide, infiltrate, împăstarea ţesutului subcutanat) se întîlneşte în coma mixedematoasă.

• Prezenţa echimozelor multiple, în special cu localizare epicraniană, ridică problema unui traumatism craniocerebral.

• Herpesul peribucal se întîlneşte în unele infecţii severe.

• Prezenţa purpurei şi a echimozelor apărute în context febril ridică problema unei septicemii meningococice, a unei endocardite bacteriene acute cu posibilă complicaţie infecţioasă intracraniană, a tifosului exantematic (rash maculo-hemoragic).

Examenul tegumentelor trebuie să cuprindă inspecţia zonelor de elecţie pentru injecţii subcutanate sau intramusculare (comă hipoglicemică ? comă toxică ?) ca şi căutarea urmelor posibile de toxic (la copil acestea sînt cel mai posibil de a fi depistate la nivelul feţei, cavităţii bucale, mîinilor, îmbrăcămintei).

2.2.2.3. *EXAMENUL APARATULUI RESPIRATOR*

● *Halena respirației* poate da unele indicații asupra etiologiei stării comatoase :

— halena etilică în intoxicația alcoolică ;

— halenă de acetonă (miros dulceag, acrişor, de „mere fermentate") în coma acidocetozică diabetică ;

— halenă amoniacală (foetor urinos) în coma din insuficiența renală ;

— miros de ficat crud, aromatic, în coma din insuficiența hepatică.

● *Tulburările ritmului respirator* furnizează argumente pentru următoarele supoziții etiologice :

— Hiperventilația (tahipneea profundă) poate fi semn de acidoză metabolică (coma acidocetozică diabetică, coma uremică, coma din alte acidoze metabolice ale sugarului și copilului), dar poate fi însoțită și de alcaloză respiratorie (*p*H actual ↑, $PaCO_2$ ↓, BE ↑), în cazul stimulării centrului respirator bulbar din intoxicația salicilică, în coma hepatică, în sindromul Raye.

— Bradipneea profundă (± respirație zgomotoasă) se întîlneşte în comele din infecțiile meningocerebrale, în coma postaccesuală, hemoragia meningocerebrală.

— Bradipneea superficială este observată în intoxicația cu barbiturice, cu opiacee, ca și în coma mixedematoasă.

— Respirația Cheyne-Stokes este mai des întîlnită (fără relație cu profunzimea comei !) în coma uremică, coma din accidentele vasculare cerebrale, tumori cerebrale, intoxicația cu opiacee.

— Hiperpneea asociată cu icter, fetor hepatic și hemoragii este un sindrom întîlnit în coma din insuficiența hepatică.

● Încărcarea traheobronşică — fără a fi un semn patognomonic — se observă în coma prin intoxicație cu organofosforice, chiar din stadiile inițiale.

2.2.2.4. *EXAMENUL APARATULUI CARDIOVASCULAR*

● *Ritmul cardiac*

— Tahicardia este mai frecvent întîlnită în comele de etiologie infecțioasă, în coma basedowiană, în ritmurile ectopice asociate cu insuficiență cardiacă hipodiastolică și insuficiența circulatorie cerebrală („tahicardia paroxistică supraventriculară"). Ea poate fi însă și mărturia unei complicații infecțioase în evoluția oricărei come prelungite (ex. focar pulmonar, infecție urinară), după cum poate constitui și un semn de agravare al acesteia.

— Bradicardia (în special în asocierea cu tulburări de ritm respirator și hipertensiunea arterială) este un semn de hipertensiune intracraniană.

● *Prezența suflurilor cardiace* ridică problema unei posibile embolii cerebrale.

● *Absența pulsului la nivelul unor artere periferice* este un semn de *sindrom ocluziv arterial*, în posibilă relație etiologică cu coma în următoarele situații :

— absența pulsului la radială, asociată cu hemiplegie controlaterală (ocluzia trunchiului brahiocefalic drept sau ocluzia la originea aortică a carotidei și subclaviei stîngi) ;

— absența pulsului la temporală superficială asociată cu hemiplegie controlaterală (ocluzia arterei carotide comune).

● *Tensiunea arterială*

— Hipertensiunea arterială este întîlnită în encefalopatia hipertensivă, în comele uremice, dar poate fi și semn de hipertensiune intracraniană (în asocierea cu bradicardie și tulburări ale ritmului respirator).

Hipertensiunea arterială asociată cu tahicardie, roşeața tegumentelor și hipersudorație traduce hipercapnie (comele hipercapnice din insuficiența respiratorie, dar și consecința încărcării traheobronşice ca o complicație însăşi a unei come profunde).

— Hipotensiunea arterială ridică următoarele supoziţii etiologice :

α) coma din infecţii severe (septicemii cu germeni. Gram-negativi, meningococemie) ;

β) come toxice (intoxicaţia alcoolică. intoxicaţia barbiturică) ;

γ) coma diabetică ;

δ) coma din toxicoza de exsicaţie ;

ε) coma din şocul cardiogen ;

ζ) coma din insuficienţa suprarenaliană şi coma mixedematoasă.

În toate aceste situaţii, hipotensiunea arterială se însoţeşte de semne de insuficienţă circulatorie periferică.

Şocul, în cazul unei stări comatoase, la un copil politraumatizat, cu semne de anemie acută posthemoragică, ridică următoarele probleme de diagnostic etiologic :

— hematom intracranian sau cefalhematom (la sugar) ;

— hematom hepatic (ruptură hepatică) ;

— hematom splenic ± inundaţie peritoneală ;

— hemoragie retroperitoneală.

2.2.2.5. *EXAMENUL APARATULUI DIGESTIV*

● *Semne de muşcătură a limbii sau a mucoasei jugale* pun problema unor convulsii recente şi a unei posibile stări comatoase postaccesuale.

● Vărsăturile (deşi semn nespecific !) sînt întîlnite mai frecvent în comele toxice, comele din infecţiile meningocerebrale, comele metabolice. În asocierea cu diaree şi semne de deshidratare extracelulară şi colaps anhidremic, pun problema comei din toxicoza de exsicaţie.

● *Hepatomegalia* poate fi un semn de insuficienţă hepatică (comă hepatică).

● *Splenomegalia* se întîlneşte în coma malarică, coma hepatică, coma din bolile de sistem (leucemia acută cu interesare a SNC).

2.2.2.6. *EXAMENUL APARATULUI URINAR*

● *Asocierea oligo-anurie, edeme, hematurie, hipertensiune arterială* ridică problema unei come uremice.

2.2.3 EXAMENUL NEUROLOGIC

În orice stare comatoasă trebuie să practicăm un examen neurologic cît mai complet şi mai rapid ; el trebuie să se adreseze în principal următorilor parametri neurologici :

Postura predominantă (postura globală, poziţia extremităţii cefalice, poziţia spontană a globilor oculari).

Tonusul muscular

Motilitatea spontană

Răspunsul la stimuli :

● verbali (verbomotori) : reacţia de trezire la stimuli verbali puternici, răspuns la întrebări, capacitatea de a executa ordine simple (de testat în stările precomatoase şi în coma superficială) ;

● nociceptivi (presiune supraorbitară, presiune antetragiană, presiune asupra sternului, ciupire sau înţepare uşoară pe părţile interne ale braţelor, coapselor).

Răspunsul este considerat *adaptat* în caz că se manifestă prin trezire, răspuns verbomotor, executarea ordinelor simple, reacţii coordonate de îndepărtare a stimulului nociceptiv şi *neadaptat* în cazul absenţei sau manifestarea la stimulare a posturilor de decorticare sau de decerebrare.

Respiraţia (frecvenţa respiratorie, ritmul respirator, profunzimea).

Motilitatea şi reflexele oculare.

● Mişcările oculare :

— spontane ;

— reflexe (reflexul oculocefalogir, reflexul vestibuloocular).

● Reflexul de clipire la ameninţare (se testează în stările precomatoase şi în stadiul I al comei).

● Reflexul cornean (apreciat numai prin instilare de ser fiziologic steril, călduţ sau de colir).

Pupilele :
- Mărimea
- Reflexul fotomotor.

Prezența tulburărilor neurovegetative.
- Respiratorii :

— anomalii de comandă nervoasă ;
— anomalii de permeabilitate a căilor aeriene.
- Tulburări circulatorii :

— frecvența cardiacă, ritm cardiac ;
— tensiunea arterială ;
— circulația periferică.

Examenul neurologic furnizează 3 categorii de semne neurologice :

Semne neurologice de gravitate (ex. : semnele de hipertensiune intracraniană cu angajare).

Semne de localizare (de lateralizare, de focalizare) care sînt prezente în comele prin leziuni ale SNC.

Semne difuze. Acestea pot fi prezente în comele de diverse etiologii și dau relații privind profunzimea comei, etajul SNC care este interesat (organic sau funcțional) în cursul stării comatoase (valoare localizatoare indirectă).

2.2.3.1. *SEMNELE NEUROLOGICE DE GRAVITATE*

Au fost discutate și interpretate anterior.

2.2.3.2. *SEMNELE NEUROLOGICE DE LOCALIZARE*

Hemiplegia

Prezența deficitelor motorii focale poate fi apreciată chiar în cursul stărilor comatoase prin prezența următoarelor elemente :

— poziția extremității paretice (rotația externă) ;
— păstrarea de către extremitățile interesate a unor poziții incomode ;
— reacția motorie la stimulare (*gasp* reflex, reacția de retragere la stimulare nociceptivă) este redusă sau absentă ;
— hipotonia extremității de partea lezată (după ridicare, extremitatea paretică cade prima înapoi pe planul patului) ;
— prezența — deseori asociată — a unei paralizii faciale homolaterale.

Ea este expresia leziunii neuronilor motori centrali și căii motorii centrale în emisferul din partea opusă și se poate întîlni în stările comatoase produse prin :
- traumatism craniocerebral ± hemoragie intracerebrală ± lacerație cerebrală ;
- hemoragie cerebromeningee ;
- meningită tuberculoasă ;
- abces cerebral ;
- tumoră cerebrală ;
- ruptura unei malformații vasculare (anevrism arterio-venos cerebral).

Semnul Babinski unilateral traduce o leziune corticală (de neuron motor central). Are valoare de localizare în stările comatoase doar dacă e persistent și asociat cu alte semne de focalizare centrală.

Midriaza unilaterală este expresia paraliziei nervului motor ocular comun și este asociată uneori cu hemiplegie sau postură de decerebrare controlaterală. Este un semn de angajare subtentorială a lobului temporar de aceeași parte.

Devierea unilaterală a globului ocular inferior și lateral este asociată, de obicei, cu midriază și abolirea reflexului fotomotor de aceeași parte. Este semn de paralizie a nervului oculomotor comun prin hernia subtentorială a lobului temporal de aceeași parte.

Reflexul fotomotor abolit unilateral

— asociat cu midriază și devierea globului ocular de aceeași parte, inferior și lateral, este semn de paralizie de nerv cranian 3 ;
— asociat cu midriază de aceeași parte, fără devierea globului, este semn de leziune traumatică a globului ocular în traumatismele craniocerebrale însoțite de comă.

Paralizia de nerv motor ocular extern (perechea VI)

Globul ocular este îndreaptat spre unghiul intern al orbitei, prin paralizia muşchiului drept extern. Mişcarea de lateralitate este limitată.

Este considerat tot un semn de hipertensiune intracraniană, cu tendinţă de hernie subtentorială, dar de o gravitate mai mică decît paralizia oculomotorului comun.

Paralizia unilaterală a nervului facial (VII) de tip central

Intereseazǎ un singur ram. Cînd este interesat ramul inferior se poate depista în cursul unei stări comatoase prin umflare unilaterală a obrajilor în cursul respiraţiei, devierea comisurii bucale de partea sănătoasă, absenţa devierii comisurii de partea lezată la grimasa obţinută prin stimulare dureroasă.

Traduce o leziune de neuron motor central (afectarea căii piramidale fiind asociată frecvent cu hemiplegie ipsilaterală).

Abolirea unilaterală a reflexului cornean.

Este semn de leziune protuberanţială.
Absenţa unilaterală a mişcării globului ocular la manevra „capului de păpuşă"* sau la stimularea calorică vestibulară.

La manevra „capului de păpuşă" extremitatea cefalică este rotită brusc într-o parte şi în cealaltă. Globii oculari se deplasează conjugat — de partea opusă rotaţiei craniului în mod normal.

La excitarea labirintică (irigarea conductului auditiv extern cu apă rece) se observă în mod normal nistagmus cu secusa rapidă de partea opusă şi durata de 45—100 secunde.

Absenţa unilaterală a participării globului ocular la aceste devieri conjugate traduce paralizia nervilor oculomotori.

* „Doll's head manouver" testează reflexele oculocefalogire.

Modificările de cîmp vizual — hemianopsia omonimă

Se testează, în coma superficială, urmărind răspunsul de clipire, la ameninţare faţă de degetele examinatorului, venind din diverse părţi ale cîmpului vizual.

Hemianopsia laterală omonimă, în care este interesat cîmpul temporal al unui ochi şi cîmpul nazal al celuilalt ochi, este constatată în leziunile radiaţiilor optice sau ale cortexului vizual.

Leziunea cerebrală este opusă sediului tulburării cîmpului vizual.

O tulburare a cadranului superior omonim indică o leziune a substanţei albe a lobului temporal, prin care fibrele radiaţiilor optice din porţiunea inferioară a retinei trece către cortexul vizual.

Hemianopsia bitemporală traduce o leziune a chiasmei optice, cel mai frecvent la copiii cu un craniofaringiom.

Devierea conjugată a globilor oculari

— Spre partea hemiplegică traduce leziune corticală severă, unilaterală, în emisferul opus ;

— de partea opusă (sindrom altern) hemiplegiei este semn de leziune pontină ;

— de partea care hemiconvulsionează traduce un focar iritativ cortical în emisferul opus.

Crize convulsive parţiale (focale) şi unilaterale

Traduc, de obicei, o leziune localizată la structura cerebrală care descarcă epileptic sau o leziune situată în emisferul opus localizării hemiconvulsiilor.

Trebuie subliniat că valoarea localizatoare nu trebuie privită în mod absolut, îndeosebi dacă este vorba de sugar şi nou-născut. Valoarea diagnostică creşte

dacă manifestările convulsivante sînt persistente pe acelaşi hemicorp şi dacă se însoţesc de devierea conjugată a globilor oculari de partea care convulsionează.

2.2.3.3. *SEMNELE NEUROLOGICE DIFUZE*

Semnele de hipertensiune craniană

Au fost descrise anterior, cu prilejul discutării abordării iniţiale a copilului comatos, cu semne de gravitate.

Modificări ale posturii corporale

Postura de decorticare (membrul superior este flectat pe torace, mîna este situată în flexie. membrele inferioare sînt în extensie şi adductie), traduce leziuni corticale severe, la nivelul substanţei albe emisferice, talamus, capsula internă.

Postura „diagonală" (flexie şi extensie „în diagonală" a membrelor superioare şi inferioare) este semnul unor leziuni supratentoriale severe.

Postura de decerebrare (mandibula încleştată, gîtul în hiperextensie rigidă, extensie rigidă şi pronaţie a membrelor superioare şi inferioare) este expresia lezării trunchiului cerebral prin diferite mecanisme :

— compresiunea diencefalului şi mezencefalului de către lobul temporal herniat subtentorial ;
— hipoglicemie, hipoxie ;
— hemoragie, infarct în porţiunea superioară a punţii.

Abolirea posturii şi mişcărilor traduce întreruperea tracturilor corticospinale bilaterale şi leziuni pontine şi bulbare interesînd substanţa reticulară facilitatoare.

Tulburările de ritm respirator

Respiraţia Cheyne-Stokes. Este caracterizată prin prezenţa de momente de polipnee de amplitudine variabilă — iniţial crescîndă, apoi descrescîndă — separate prin perioade de apnee. Este expresia izolării centrilor respiratori mezencefalici faţă de cortex : sensibilitatea acestora faţă de CO_2 este crescută, ceea ce explică polipneea ; scăderea secundară a presiunii CO_2 arterial explică amplitudinea ulterior scăzîndă a respiraţiilor şi perioadele de apnee temporară intercalate.

Hiperpneea centrală neurogenică. Frecvenţa respiratorie este crescută (pînă la 100 respiraţii/minut), cu amplitudine crescută şi ritm regulat. Se însoţeşte de alcaloză respiratorie. Oxigenoterapia nu modifică polipneea (ceea ce o diferenţiază de polipneea din afecţiunile bronhopulmonare). Se datoreşte unor leziuni situate în mezencefal şi în porţiunea superioară a punţii. Mecanismele reflexe de control respirator din trunchiul cerebral inferior sînt eliberate secundar, ceea ce face ca pragul de activare respiratorie să fie scăzut.

Respiraţie apneustică (pauze de 2—3 secunde după o inspiraţie profundă).

Respiraţia Biot (3—4 respiraţii de aceeaşi amplitudine, sacadate, separate printr-o pauză şi reluarea respiraţiei cu aspectul anterior descris).

„Respiraţia alternans" (cîteva mişcări respiratorii sînt suprimate din timp în timp). Este semnul leziunilor interesînd porţiunea inferioară a punţii.

Respiraţia ataxică, caracterizată prin ritm respirator haotic (întrerupt, neregulat, respiraţiile variind în frecvenţă şi profunzime de la un ciclu la altul) traduce leziuni bulbare. Este, deseori, preludiul încetării complete a respiraţiei.

Midriaza bilaterală

- *reactivă* se întîlneşte în coma postaccesuală ;
- *hipo- sau areactivă* se întîlneşte în intoxicaţia cu atropină şi derivate ale acesteia, în intoxicaţia cu cocaină, cu ezerină, cu imipramină, HIN, dar şi în botulism, difterie, tireotoxicoză ;

● fixă, cu durată de peste 5 minute, este semn de leziune ireversibilă a trunchiului cerebral (comă depășită).

Mioza bilaterală

● *hipo- sau areactivă* se întîlnește în intoxicația cu organofosforice, intoxicația cu opiacee, în comele barbiturică și uremică ;
● *fixă*, este semn de leziune pontică.

Reflexul cornean abolit bilateral

se întîlnește în comele profunde sau — fără relație cu profunzimea comei — în leziunile trunchiului cerebral.

Rotația internă și inferioară a globilor oculari

este semn de leziuni talamice și ale mezencefalului superior (sindrom Parinaud).

Mișcări bruște de coborîre ale globilor oculari, cu revenire lentă, survenind în salve, 2—3/min.

se întîlnesc în leziuni ale tegumentului mezencefalic și ale porțiunii inferioare a punții. Rolul paraliziilor oculare în determinarea sediului leziunilor cerebrale este înfățișat în tabelul 2.

TABELUL 2

VALOAREA SEMIOLOGICĂ A PARALIZIILOR OCULARE ÎN DETERMINAREA SEDIULUI LEZIUNILOR CEREBRALE

● Paraliziile oculare + semne meningiene : leziune meningiană (hemoragie subarahnoidiană, meningite)
● Paralizie oculară + hemiplegie de aceeași parte : leziune situată în emisferul opus.
● Sindrom Parinaud : leziuni în talamus și mezencefal.
● Hemiplegie alternă : leziuni în trunchiul cerebral.
● Abolirea reflexului oculo-cefalogir și vestibuloocular : leziuni în trunchiul cerebral.

Redoarea de ceafă

asociată sau nu altor semne meningiene poate fi întîlnită în :
— meningite ;
— hemoragii subarahnoidiene ;
— hernierea amigdalelor cerebeloase prin marea gaură occipitală (în acest caz, de obicei celelalte semne meningiene sînt absente !).

Alterarea reflexelor localizate în trunchiul cerebral inferior

este vorba de reflexul de tuse, faza reflex necondiționată a deglutiției, respirația spontană. Alterarea lor traduce leziuni sau inhibiție severă a SNC, extinsă pînă la nivelul trunchiului cerebral inferior, așa cum se întîlnește în :
— stadiile profunde ale comelor metabolice ;
— stadiile profunde ale comelor toxice ;
— pannecroza hipoxic-ischemică cerebrală.

Semne vegetative

sînt prezente pe măsură ce gradul de profunzime a comei crește, traducînd lezarea sau inhibiția centrilor vegetativi superiori din diencefal și trunchiul cerebral.

Se disting :
— tulburări respiratorii*.
● Perturbarea comenzii nervoase (vezi mai sus tulburările ritmului respirator).
● Anomalii de permeabilitate a căilor aeriene :
— obstrucție respiratorie înaltă prin căderea posterioară a limbii (jena respiratorie dispare prin luxația anterioară a mandibulei !) ;
— încărcare faringiană (respirație zgomotoasă, absența ralurilor bronhopulmonare, zgomote transmise) ;

* Sînt semne de gravitate : risc asfixic.

— încărcarea traheobronşică (zgomot de drapel, crepitaţii orale, dispnee inspiratorie, expiratorie sau mixtă, prezenţa auscultatorie a ralurilor traheobronşice).

*Tulburări circulatorii**

● Modificări ale frecvenţei şi ritmului cardiac (disritmii, bradicardie, tahicardie, aritmie).

● Modificări ale tensiunii arteriale (hipo- sau hipertensiune arterială).

● Tulburarea circulaţiei periferice ; caracteristic este *„colapsul de relaxare"*. În coma profundă sau în coma cu siderare vegetativă se realizează un dezechilibru între conţinător (patul vascular) şi conţinut (sîngele circulant) prin prăbuşirea tonusului arteriolelor şi al „venulelor de capacitanţă" (musculare şi splanhnice), conducînd la hipoperfuzie tisulară şi hipoxie tisulară.

2.2.3. *EXAMENELE PARACLINICE*

Vizează, îndeosebi, precizarea etiologiei stărilor comatoase, dar şi efectele metabolice, secundare şi complicaţiile acestora. În tabelul 3 sînt prezentate examenele paraclinice recomandate.

TABELUL 3

EXAMENELE PARACLINICE ÎN STĂRILE COMATOASE

Sînge

— Hemogramă completă
— Frotiu de sînge periferic
— Screening de hemostază
— Grup sanguin, Rh, probe de compatibilitate
— Picătură groasă pentru malarie
— Glicemie
— Dextrostix (Screening cu hipoglicemie : valori $<0,40$ g/l; diabet zaharat : valori >2 g/l)
— Creatinină
— Uree
— Osmolaritate sanguină
— Ionogramă sanguină (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-)
— Cetonemie
— Studiul echilibrului acidobazic (Astrup)
— Presiunea gazelor sanguine
— Calcemie, Ca ionic
— Spectrofotometrie pentru CO şi methemoglobinemie
— Amoniemie
— Lactacidemie
— Hemocultură
— Examene toxicologice
— Examene virusologice
— Proteinemie, electroforeza proteinelor serice
— Teste de disproteinemie
— Transaminaze
— Fosfataze alcaline
— Bilirubinemie
— Timp de protrombină, indice de protrombină
— Probe pentru factorii de coagulare dependenţi de ficat (timp Quick, timp parţial de tromboplastină. Normotest)

Examene de urină

— Albumină
— *p*H
— Sediment
— Urobilinogen, pigmenţi biliari
— Corpi cetonici
— Glicozurie
— Probe de $FeCl_3$ sau Phenistix pentru intoxicaţia cu salicilaţi (culoare violacee)
— Coproporfirine (intoxicaţie cu plumb)
— Examene toxicologice :
  ● calitative
  ● cromatografic (pentru identificare şi dozare cantitativă)

Examen fund de ochi

Examen LCR
● în caz de suspiciune de infecţie intracraniană sau encefalopatie toxică ;
● temporizare în suspiciunea de hemoragie subarahnoidiană ;
● contraindicată în hipertensiunea intracraniană).

— Biochimic
— Citologic
— Culturi (pe medii obişnuite, pe medii specifice, pe mediul Löwenstein).

Examen toxicologic

în lichid de spălătură gastrică, lichid de vărsătură.

Examene virusologice

— Exsudat faringian
— Materii fecale
— Lichid cefalorahidian
— Sînge

---

* Sînt semne de gravitate : risc de hipoperfuzie şi hipoxie cerebrală !

EEG

Radiografie de craniu Eco-encefalografie	Transportul la radiologie se face cu personal antrenat, care însoţeşte bolnavul ;
Tomografie computerizată axială	condiţii necesare : ECG portabil, echipament de resuscitare, aspiraţie, oxigen, ventilaţie pe mască
Scintigrafie cerebrală	

Angiografie cerebrală
Radiografie de coloană cervicală
Radiografia altor segmente corporale în caz de politraumatisme
ECG

3. DIAGNOSTICUL STĂRILOR COMATOASE LA COPIL

a) *Diagnosticul pozitiv* se pune pe baza criteriilor de definiţie enunţate anterior.

b) *Diagnosticul etiologic* constituie o parte importantă a atitudinii medicale : doar precizarea etiologiei face posibilă instituirea măsurilor terapeutice specifice.

Practic, în orice stare comatoasă în patologia pediatrică există două situaţii :

● *Diagnosticul etiologic* este evident (de ex. în comele apărute după un traumatism cranian, starea comatoasă în cadrul toxicozei de exsicaţie etc.).

● *Nu există circumstanţe etiologice certe.*

În această situaţie, 5 categorii etiologice sînt mai frecvent întîlnite în practica pediatrică :

1. *Meningitele şi meningoencefalitele* (ceea ce subliniază rolul examenului chimic, citologic, bacteriologic şi virusologic al LCR).

2. *Convulsiile*, starea de rău convulsiv (EEG are un aport hotărîtor pentru diagnosticul comei postaccesuale).

3. *Intoxicaţiile exogene.* Îndeosebi la preşcolarul mic (1—4 ani) orice stare comatoasă fără o etiologie certă trebuie suspectată că se datoreşte unei intoxicaţii exogene.

Examenele toxicologice — din aspiratul gastric, urină, sînge — sînt obligatorii.

4. HEMATOMUL SUBDURAL LA SUGAR

Perimetrul cranian, examenul fundului de ochi, examenul prin transiluminare al craniului, puncţia subdurală în scop diagnostic şi explorator sînt suficiente în condiţii obişnuite pentru precizarea diagnosticului).

5. HIPOGLICEMIA

Una dintre primele explorări de screening în faţa unei stări comatoase este testarea sîngelui cu metode rapide — Dextrostix — pentru aprecierea cantitativă a glicemiei ; la valori $< 0{,}40$ g‰ se ridică suspiciunea hipoglicemiei, care trebuie confirmată prin dozarea glicorahiei.

Dacă examenul clinic şi examenele de screening indicate anterior nu au reuşit, precizarea etiologiei stării comatoase, intră în discuţie *cauze mai rare de stare comatoasă* la copil :

● *neurologice*, prin mecanism vascular (hemoragii cerebrale, hematom intracerebral spontan prin ruptură a unor anomalii vasculare) sau tumoral (tumorile cerebrale).

Pentru precizare sînt necesare : examenul fundului de ochi, radiografia de craniu, tomografie computerizată axială sau scintigrafie cerebrală, puncţia lombară în cazul că hipertensiunea intracraniană nu o contraindică ;

● *metabolice şi endocrine :*

— diabetul zaharat (examenele de screening fiind glicemia, glicozuria, cetonuria, cetonemia) ;

— coma hepatică (explorarea hepatică complexă este indicată) ;

— nefropatiile hipertensive (măsurarea diurezei, presiunea arterială, examenul de urină, examenele biochimice sanguine evidenţiind retenţia azotată sînt utile pentru diagnosticul etiologic al stării comatoase) ;

— aminoacidopatiile (cromatografia aminoacizilor urinari şi sanguini fiind decisive pentru diagnosticul etiologic).

4. EVOLUȚIE ŞI PROGNOSTIC

Depind — în mare măsură — de cauză : comele toxice exogene, cele metabolice, în special coma postaccesuală, au evoluție şi prognostic bune, în timp ce stările comatoase secundare leziunilor SNC au evoluție şi prognostic sever, letalitate mare, procent important de sechele neuropsihice şi motorii la supraviețuitori.

Importanță deosebită pentru evoluție şi prognostic au promptitudinea şi calitatea tratamentului (diagnostic etiologic rapid, măsuri nespecifice de reanimare de calitate, introducerea în timp util a tratamentului etiologic), ca şi recunoaşterea şi abordarea terapeutică adecvată a complicațiilor.

5. COMPLICAȚIILE STĂRILOR COMATOASE

Pot fi astfel sistematizate :

5.1. **COMPLICAȚII IMEDIATE :**

— ce țin de cauza stării comatoase ;

— secundare perturbării sistemelor vitale în cursul stării comatoase (ex. : insuficiența respiratorie care realizează sindrom asfixic, „colapsul de relaxare", atelectaziile pulmonare de decubit, infecțiile bronhopulmonare etc.) ;

— ce țin de caracterul inadecvat al tratamentului (ex. : hiponatremia de diluție, prin neadaptarea aporturilor hidrice în secreția inadecvată de ADH, infecțiile bronhopulmonare, urinare, septicemiile de cateter secundare manevrelor terapeutice septice etc.).

5.2. **COMPLICAȚII TARDIVE :**

— sechele neuropsihice ;

— sechele motorii.

6. MĂSURI TERAPEUTICE ÎN STĂRILE COMATOASE

6.1. **OBIECTIVELE TERAPEUTICE** sînt :

— prezervarea funcțiilor cerebrale ;

— corectarea cauzelor (tratament etiologic) ;

— monitorizarea şi prezervarea funcțiilor organelor vitale pînă la trezirea bolnavului.

6.2. MĂSURI NESPECIFICE DE REANIMARE

6.2.1. MONITORIZAREA FUNCȚIILOR VITALE

6.2.2. MONITORIZAREA FUNCȚIILOR NEUROLOGICE

6.2.3. PREZERVAREA FUNCȚIILOR CEREBRALE

6.2.3.1. *MENȚINEREA NORMALĂ A FUNCȚIILOR RESPIRATORII*

În scopul asigurării PaO_2 între 100—150 mmHg, necesară bunei aprovizionări cu oxigen a celulelor nervoase:

— întreruperea alimentației orale ;

— poziție de securitate ;

— aspirarea secrețiilor bucofaringiene, regulat, în condiții de asepsie şi cît mai puțin traumatic ;

— aspirarea secrețiilor gastrice (în caz de risc de vărsătură, pericol de aspirație !) ;

— drenaj postural, clapotament toracic ;

— administrare de oxigen ;

— umidificarea aerului şi oxigenului inhalat ;

— la nevoie intubație şi ventilație asistată (anomalii de comandă nervoasă a respirației, încărcare traheobronşică importantă).

6.2.3.2. *ASIGURAREA NECESARULUI ENERGETIC MINIM AL CELULEI NERVOASE* (glicemia trebuie menținută între 100 şi 150 mg %, prin intermediul unei perfuzii de soluție de glucoză 5×10%, care asigură şi acoperirea necesarului hidric şi electrolitic).

6.2.3.3. *STABILIZAREA PRESIUNII ARTERIALE ÎN LIMITELE NORMALE ALE VÎRSTEI* (umplerea patului vascular cu plasmă, serumalbumină umană, sînge, înlocuitori de plasmă, după indicații. Simpatomimeticele sînt con-

traindicate în intoxicaţiile cu neuroplegice, cu medicamente triclorate. Funcţia circulatorie se monitorizează şi urmărind diureza, care trebuie să fie regulată şi să aibă o valoare minimă de 0,5—1 ml/kilocorp/oră).

6.2.3.4. *TRATAMENTUL CONVULSIILOR.* Se indică administrarea intravenoasă de Diazepam sau de Difenilhidantoină, aceasta din urmă avînd avantajul unei sedări mai mici.

6.2.3.5. *TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE :*

— puncţie ventriculară în cazul hidrocefaliei obstructive ;

— puncţie subdurală în caz de hematom subdural cronic la sugar ;

— tratament antiedem cerebral :

— Manitol** sol. 10—20%, 1—2 g/kilocorp, administrat rapid, intravenos, într-un interval de 20—30'. Efectul este rapid, dar nu depăşeşte 4—6 ore.

— Glicerol, 1 g/kilocorp, administrat la 6 ore pe sondă gastrică.

— Furosemid**, 1—2 mg/kilocorp.

— Dexametazonă 0,2—0,4 mg/kilocorp i.v. iniţial (efect bun, dar are un timp de latenţă de 3—4 ore), urmată în doze de 0,1—0,2 mg/kilocorp la fiecare 6 ore i.v. sau i.m. ;

— interzicerea administrării medicamentelor care alterează funcţia SNC, exceptînd anticonvulsivantele (tranchilizante, anxiolitice etc.).

6.2.3.6. *PREVENIREA LEZIUNILOR ALTOR ORGANE ŞI SISTEME VITALE*

● Aparatul cardiovascular :

— tratamentul şocului ;

— tratamentul aritmiilor cardiace majore.

● Aparatul respirator :

— prevenirea atelectaziilor (schimbarea orară a poziţiei, drenaj postural, tampotament, aspirarea secreţiilor) ;

— prevenirea inhalaţiei conţinutului gastric ;

— contraindicarea oricăror medicamente care deprimă funcţia respiratorie (narcoticele, sedativele), exceptînd anticonvulsivantele ;

— tratamentul situaţiilor patologice asociate (edemul pulmonar acut toxic, inhalarea de corpi străini, traumatismele toraco-pulmonare).

● Aparatul reno-metabolic :

— menţinerea normală a osmolarităţii plasmei şi electrolitemiei, prin perfuzie endovenoasă adecvată ;

— menţinerea adecvată a debitului urinar ;

— menţinerea normală a temperaturii corporale.

În caz de hipertermie se indică :

a) împachetări hipotermizante (pînă la 39°C) ;

b) frecare cu bureţi cu apă rece a tegumentelor (între 39—40°C) ;

c) la valori ale temperaturii de peste 40°C saltele cu apă cu gheaţă, menţinute un timp de pînă la 5 minute, temperatura corporală să coboare pînă la maximum 38°C frisoanele vor fi prevenite cu doze mici de Clordelazin ;

d) asigurarea nutriţiei (alimentaţiei pe sondă gastrică, alimentaţie enterală cu debit constant, nutriţie parenterală totală ; administrarea a aproximativ 50—80 cal/kilocorp/24 ore şi 1—2 g proteine/kilocorp/ 24 ore).

6.2.3.7. *PREVENIREA INFECŢIILOR :*

— analiza urinii zilnic ;

— inspecţia zilnică a sediilor de perfuzie endovenoasă ;

— examene bacteriologice adecvate (uroculturi, hemoculturi, culturi din LCR, din aspiratul traheobronşic) ;

— tratamentul infecţiilor depistate.

* Dat fiind riscul hiponatremiilor prin secreţie inadecvată de ADH, ca şi al edemului cerebral, în absenţa semnelor de deshidratare, nevoile zilnice de lichide vor fi calculate la valorile minime de 1 000—2 000 ml/m²/24 de ore.

** Este indicat cateterismul vezical pentru prevenirea supradistensiei vezicale.

6.2.4. MĂSURI SUPORTIVE DE ORDIN GENERAL

● Prevenirea ulcerelor de decubit (schimbarea frecventă a poziției, fricționarea pielii cu amestec de apă și alcool, îngrijirea pielii).

● Contenție și prevenirea traumatismelor în caz de convulsii.

● Îngrijirea ochilor (ser fiziologic steril călduț sau metilceluloză instilate în sacul conjunctival la intervale orare).

● Mobilizare pasivă, pentru menținerea tonusului muscular și prevenirea retracțiilor musculotendinoase secundare.

6.3. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Vizează îndepărtarea prin mijloace specifice a cauzelor stării comatoase (infecția meningocerebrală, intoxicațiile exogene, comele metabolice etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Adams R. A.** — „Coma and related disturbances of consciousness", cap. 22, p. 114–122, în: „Harrison's Principles of Internal Medicine", ediția a 8-a, International Student Edition, 1977.

2. **Carter S., Gold A. P.** — „Nervous System", cap. 30, p. 1, 733–1749 și 1827–1834, în: A. M. Rudolph „Pediatrics", ediția a 16-a, ACC, New York, 1977.

3. **Chusid J. G.** — „Stupoarea și coma", cap. 17, p. 788–790, în Brainard-Margen-Chatton: „Elemente practice de diagnostic și tratament", Ed. Medicală, București, 1967.

4. **Forfar J., Arneil G. C.** — „Textbook of Pediatrics" p. 827–834, Churchill-Livingstone, Edinburg-London, 1973.

5. **Green M.** — „Pediatric Diagnosis", ed. a 3-a, p. 440–447, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1980.

6. **Grenier B. et coll.** — „La pédiatrie en poche", p. 161–162, Doin Edit., Paris, 1979.

7. **Hahn J. F.** — „Cerebral edema and neurointensive care", Ped. Clin. N. Amer., 27, 587, 1980.

8. **Huault G.** — „Conduit ä tenir devant un efant traumatisé du crane", cap. 85, p. 344–351, în: „Huault G. et coll. „Pédiatrie d'urgence", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977.

9. **Huttenlocker J.** — „The comatoase child", p. 1408–1411, în Vaughan-McKay-Behrman: „Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 12-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1979.

10. **Laugier J., Gold J. F.** — „Coma", cap. 80, p. 321–329, în: Huault G. et coll. „Pédiatrie d'urgence", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977.

11. **Mardare Gh.** — „Encefalopatia portală", Ed. Junimea, Iași, 1979.

12. **Mogoș Gh.** — „Intoxicațiile acute. Diagnostic și tratament", p. 170–180, Ed. Medicală, București, 1981.

13. **Morriss F. C.** — „Altered states of consiousness", cap. 5, p. 26–30, în: Levin-Morriss-Moore, „A practical guide to pediatric intensive care", C. V. Mosby Co., St. Louis-Toronto-London, 1979.

14. **Mowat P. A.** — „Fulminant hepatic failure", cap. 7, p. 127–138, „Raye's syndrome", cap. 8, p. 138–150, „Inborn errors of metabolism causing hepatomegaly of disordered liver function", cap. 10, p. 162–201, în: Mowat P. A., „Liver Disorders in Childhood", Butterworts, London, 1979.

15. **Nealhaus G.** — „Altered states of consciousness", cap. 21, p. 487–491, în Kempe, H., Silver H., O'Brien D., „Current pediatric diagnosis and treatment", ediția II-a, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1972.

16. **Noronha M. J.** — „Coma", cap. 29, p. 320–325, în: Black J. A. „Pediatric Energencies", Butterworth, London, 1979.

17. **Popa D.** — „Vademecum de urgențe medicale", p. 208–307, Ed. Medicală, București, 1981.

18. **Pendefunda Gh. şi colab.** — „Semiologia neurologică“, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.

19. **Popescu V.** — „Comele la copil. Diagnostic şi atitudine terapeutică“, P e d i a t r i a, 28, 1–12, 1979.

20. **Popescu V., Arion C., Dragomir D., Stamate M.** — „Curs de pediatrie. Neurologie pediatrică“ p. 343–352, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1981.

21. **Predescu V.** (sub. red.) — Psihiatrie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.

22. **Rusu M.** — „Explorarea clinică în neurochirurgie“, p. 307–328, Ed. Junimea, Iaşi, 1980.

23. **Schurr P. H.** — „Head injuries“, cap. 30, p. 497–508, în : Rose, Lombroso „Pediatric Neurology“, 1979.

24. **Sinclair L.** — „Metabolic disease in childhood“ p. 53–96, 97–131, 132–151, 334–383, Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1979.

25. **Teodorescu Exarcu I.** (sub. red.) — „Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos“, cap. „Fiziopatologia stării de conştienţă. Starea de comă“, p. 888–916, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.

26. **Voiculescu Vl., Stoica E.** — „Stările comatoase“, Ed. Medicală, Bucureşti, 1967.

27. **Volanschi D., Volanschi-Sterescu Margareta** — „Integrarea nervoasă şi tulburările ei“, în „Fiziopatologie“, vol. I, sub red. M. Saragea, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1981.



studiu clinic privind eficiența tratamentului în hipertensiunea arterială ușoară

DR. *E. A. POPESCU*,
DR. *ATICIA TIRON*

CLINICA MEDICALĂ VITING

Cu toate că hipertensiunea arterială se află în centrul atenției a numeroşi cercetători şi constituie obiect a numeroase studii, există încă numeroase puncte de vedere departe de a fi unanim acceptate. Dintre acestea, nomenclatura diferitelor forme de hipertensiune nu este încă standardizată şi pretează la confuzii de interpretare. În acest cadru se înscrie şi hipertensiunea arterială uşoară.

În studiul nostru efectuat în vederea evaluării eficacității terapeutice a medicației în formele uşoare de hipertensiune arterială, am plecat de la recomandările făcute de O.M.S. şi de la punctul de vedere al lui Kaplan. Prin această prismă, se încadrează în hipertensiunea arterială uşoară valorile tensionale care depăşesc 160 mmHg pentru presiunea sistolică şi 90–100 mmHg (după Kaplan) sau 95–105 mmHg (după O.M.S.) pentru presiunea diastolică. Astfel încît, forma uşoară de hipertensiune arterială se încadrează între hipertensiunea de graniță şi hipertensiunea medie (tabel I).

TABEL I

Delimitarea noțiunii de hipertensiune arterială uşoară şi încadrarea sa în celelalte forme de hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială de graniță	
T.A. = 141–159/91–94 mmHg	
Hipertensiunea uşoară	
T.A. peste 160/95–105 mmHg	O.M.S.
160/90–100 mmHg	Kaplan
Hipertensiunea medie	
T.A. diastolică peste 105 mmHg.	

Cu toate că nu există o argumentare teoretică convingătoare, majoritatea autorilor definesc hipertensiunea arterială uşoară exclusiv în raport de presiunea diastolică. Explicația ar putea consta în marea variabilitate a presiunii sistolice si a creşterii ei pe măsura avansării în vîrstă. Cu toate că se subliniază că, indiferent de valorile presiunii diastolice, creşterea tensiunii sistolice aduce un plus de risc, faptul este curios deoarece, presiunea sistolică constituie un parametru la fel de edificator privind riscul cardiovascular ca şi valoarea presiunii diastolice.

În afara criteriului tensional (stabilit prin determinarea cu manometru cu mercur, în condiții de repaus, luînd în considerare cele mai mici valori) am avut în vedere şi criterii paraclinice pentru încadrarea bolnavilor în forma uşoară de hipertensiune arterială.

Acestea au fost :

1. Cordul :
— normal sau cu
— hipertrofie ventriculară stîngă concentrică (fără cardiomegalie).
2. Fundul de ochi :
— modificări de gradele 0–II.
3. Rinichii :
— fără modificări ale capacității funcționale.

Criterii de încadrare a bolnavilor în hipertensiunea arterială esențială am avut:
— vîrsta de debut sub 30–40 de ani şi
— antecedente familiale hipertensive (părinți, frați, surori cu hipertensiune arterială debutată la vîrsta tînără, sub 50 de ani).

O a doua problemă pe care am avut-o în vedere în studiul nostru clinic a fost stabilirea parametrilor care să permită o oarecare cuantificare şi selecționare a bolnavilor care necesită tratament antihipertensiv.

În acest sens am aderat la opinia lui Freis care — pe lîngă valorile presiunii diastolice — ia în discuţie şi existenţa unor factori extratensionali.

TABEL II

Factori de risc cardiovascular

1. Fumatul
2. Diabetul zaharat
3. Raportul colesterol/HDL scăzut
4. Presiunea sistolică peste 165 mmHg şi cea diastolică peste 95 mmHg
5. Vîrsta peste 45 de ani
6. Antecedente familiale de hipertensiune severă
7. Suferinţe ale organelor ţintă

Primilor 6 factori li se atribuie un punct, iar celui de al şaptelea, două puncte.

1—6 . . . . 1 punct
7 . . . . 2 puncte

Plecînd de la acest tip de codificare am considerat că necesită tratament medicamentos bolnavii la care presiunea diastolică era de 90—95 mmHg şi care aveau scor mai mare de 3 şi cei la care presiunea diastolică oscila între 95 şi 100 mmHg şi cu scor mai mare de 2.

Necesită tratament medicamentos

TAMn 90—95 mmHg + scor mai mare de 3

TAMn 95—100 mmHg + scor mai mare de 2

Scopul tratamentului urmărit de noi este corespunzător datelor din literatură, nu atît readucerea la normal a valorilor tensionale („cosmetica tensiunii arteriale") cît prevenirea riscului cardiovascular global.

Tratamentul aplicat celor 78 de bolnavi din lotul nostru de cercetare a constat din :

a) măsuri terapeutice nemedicamentoase :

b) terapie medicamentoasă.

I. **MĂSURILE TERAPEUTICE NEMEDICAMENTOASE** au vizat : înlăturarea unor deprinderi greşite, readucerea la normal a unor parametri psihosomatici sau bioumorali şi readucerea la normal a echilibrului dintre cele două procese corticale fundamentale : excitaţia şi inhibiţia.

1. **Suprimarea fumatului** — cu toate că a fost tentată în toate cazurile (marea majoritate a bolnavilor din lotul de cercetare erau fumători) nu a reuşit decît în cîteva cazuri ; astfel, am fost privaţi de un element terapeutic nemedicamentos care, aşa cum arată datele din literatură, are o oarecare cotă de participare la beneficiul terapeutic antihipertensiv.

2. **Controlul greutăţii** a fost realizat la toţi bolnavii, constînd în readucerea în limite normale a parametrului ponderal, plusuri ponderale de 15—20% — cît prezentau unii bolnavi în momentul luării în evidenţă şi al instituirii tratamentului — nu au mai apărut în cazuistica noastră după 6 luni de zile şi s-au menţinut pe toată durata studiului nostru.

3. **Raţionalizarea efortului fizic** a constituit o preocupare deosebită în cadrul complexului terapeutic antihipertensiv, dat fiind faptul că o treime din cazuistica noastră o reprezentau persoane cu activitate sedentară şi o treime o constituiau persoane care desfăşurau o muncă fizică susţinută. La prima categorie de bolnavi am reuşit o activitate fizică de minimum 3 ore pe zi (mers pe jos în pas vioi, urcarea scărilor pe picioare, lucru în grădină etc.) iar la cea de a doua categorie echilibrarea eforturilor fizice în cursul unei zile de muncă (evitarea eforturilor bruşte) şi corelarea lor cu condiţia somatică a bolnavului respectiv.

4. **Reducerea colesterolemiei** nu am obţinut-o la nici un bolnav cu dislipidemie la care, în funcţie de tipul hiperlipoproteinemiei, am folosit de la măsurile dietetice şi medicaţia reputată a avea acţiune hipocolesterolemiantă pînă la regimul alimentar de zero lipide.

5. **Regimul hiposodat** a constituit un obiectiv terapeutic important deoarece bolnavii din lotul nostru de cercetare erau mari consumatori de sare. În scurt

timp de la începerea tratamentului antihipertensiv, bolnavii au renunţat la aportul suplimentar de sare, limitîndu-se la clorura de sodiu din constituţia alimentelor. Consumînd numai pîinea sărată, alimentele fiind preparate culinar fără adăugare de sare, bolnavii au schimbat gustul sărat cu cel de acru, realizat prin folosirea de borş, zeamă de lămîie, aguridă, corcoduşe, oţet.

În acest mod estimăm aportul zilnic de sodiu la 3 g clorură de sodiu, respectiv 30 mEq de sodiu.

Experienţa personală ca şi datele din literatură ne permit să formulăm opinia asupra căreia restricţia de sare din alimentaţie contribuie la un mai bun control al presiunii sanguine, obţinut cu doze mai mici de substanţe antihipertensive. În mod particular, în forma uşoară de hipertensiune arterială, regimul hiposodat contribuie la scăderea Na de schimb (fracţiunea nonplasmatică a sodiului), la scăderea natremiei precum şi la reducerea greutăţii corporale (mîncărurile nesărate sînt puţin apetisante).

6. **Psihoterapia** a făcut parte în mod obligatoriu din arsenalul terapeutic nemedicamentos, aproape o treime dintre bolnavii studiaţi de noi fiind supuşi şi la teste psihologice în vederea aprecierii şi sub acest aspect a eficienţei terapiei antihipertensive şi al capacităţii reacţionale în cursul activităţii productive.

7. **Tranchilizantele** au fost administrate selectiv la bolnavii din lotul nostru de cercetare dat fiind profilul foarte diferit al muncii pe care o efectuează şi a programului de lucru (8 ore pe zi, ture de 12 ore cu 24 de ore libere, deplasări pe teren de cîteva zile sau săptămîni etc.). La persoanele care desfăşoară activitate care necesită o stare prelungită de tensiune psihoemoţională (şoferi, mecanici de locomotivă, acari, manevranţi de vagoane, impiegaţi de mişcare etc.) medicaţia tranchilizantă a fost administrată după ieşirea din tură, astfel încît pînă la reluarea activităţii să se epuizeze efectul cortical. Am folosit în acest scop diazepam 5–15 mg/zi şi Rudotel 10–20 mg/zi.

II. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Pentru evaluarea cît mai corectă a eficacităţii terapeutice a medicamentelor folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale uşoare am folosit trei scheme terapeutice, în funcţie de condiţia patologică respectivă şi de răspunsul la tratament : monoterapie, tratament bimedicamentos şi trimedicamentos.

A. *Monoterapia* a constat în administrarea unuia dintre cele trei tipuri de substanţe antihipertensive : betablocante, clonidină, diuretice.

a. Betablocantele — le-am folosit la 26 de bolnavi în vîrstă pînă la 55–60 de ani, preparatul de bază fiind propranololul, în doză de 80–120 mg/zi.

b. Clonidina — în doză de 150–225 mcg pe zi a fost utilizată la un număr de 7 bolnavi, care aveau contraindicaţii formale (bronşite cronice, bronhopneumopatie cronică obstructivă, manifestări bronşiolospastice) sau care nu tolerau propranololul. Valorile tensionale luate în consideraţie au fost cele din poziţia ortostatică, dat fiind caracteristica sa farmacodinamică de a acţiona mai ales în ortostatism.

c. Diureticele — folosite la 21 de bolnavi din acest lot de cercetare au fost : hidroclorotiazida (Nefrix) în doză de 50 mg pe zi (2 tablete) în cele mai multe din cazuri şi furosemidul (Furantril) cîte 40 mg pe zi (2 tablete). Pentru asigurarea eficienţei terapeutice am recomandat diureticele cîte 2 zile pe săptămînă (la interval de 3–4 zile), iar pentru reducerea la minimum a senzaţiei de disconfort pentru bolnav, administrarea s-a făcut dimineaţa şi la prînz (somnul nu a fost perturbat).

B. *Schema de tratament bimedicamentos* a cuprins asocierea diuretic-betablocant, în aceeaşi posologie şi ritm de administrare ca în monoterapie la 18 bolnavi.

C. În cele 6 cazuri care s-au dovedit refractare la tratament, s-a dovedit necesară *introducerea unui al treilea medicament antihipertensiv*, acesta fiind o substanţă vasodilatatoare. Astfel :

a. Hidrazinoftalazina (Hipopresol) în doză de 30–60 mg (3–6 comprimate) pe zi, repartizată în 2–3 prize la 3 bolnavi.

b. Prazosin (Minipres) în doză de 1,5 mg pe zi, repartizată în 3 prize a cîte o jumătate de tabletă a 1 mg la 8 ore, la un bolnav.

c. Inhibitorii de calciu — Nifedipina (Corinfar) în doză de 30–60 mg pe zi (3–6 comprimate a 10 mg) la 2 bolnavi.

REZULTATE. DISCUŢII

Cei 78 de bolnavi studiaţi de noi au primit următoarele scheme terapeutice :

54 de bolnavi — monoterapie medicamentoasă

propranolol	26	bolnavi
diuretic	21	bolnavi
clonidină	7	bolnavi

18 bolnavi — tratament bimedicamentos — diuretic asociat cu :

propranolol	10	bolnavi
rezerpină	5	bolnavi
metildopa	3	bolnavi

6 bolnavi — tratament trimedicamentos — diuretic şi propranolol în asociere cu :

hidrazinoftalazină 3 bolnavi
prazosin (Minipres) 1 bolnav
inhibitori de calciu (Nifedipină) 2 bolnavi

* * *

Datele obţinute de noi se pot schematiza astfel : 70% rezultate bune prin monoterapie. 80% prin schema de tratament bimedicamentos şi 85% cu tratament trimedicamentos.

În cadrul monoterapiei am folosit betablocantele şi clonidina, deoarece amîndouă aceste tipuri de substanţe au avantajul că modifică puţin şi, respectiv, deloc metabolismul lipidic.

Într-adevăr, administrarea cronică de propranolol conduce la creşterea trigliceridelor serice şi a raportului VLDL/colesterol (care are rol aterogen) şi scade raportul HDL/colesterol (cu rol antiaterogen).

În plus, trebuie avut în vedere şi faptul că cele două tipuri de substanţe antihipertensive sînt mai eficiente asupra cifrelor tensionale, în parte, fiindcă reduc activitatea reninică plasmatică.

În general, se consideră că hipertensiunile arteriale dependente de volum sînt reduse de diuretice, iar cele cu exces de renină cu propranolol. Normalizarea presiunii sanguine după două săptămîni de tratament monomedicamentos cu propranolol, pledează în favoarea unei hipertensiuni hiperreninice, avînd chiar valoare de test diagnostic.

Deoarece am cercetat numai sporadic activitatea reninică plasmatică nu am introdus acest parametru în criteriile diagnostice ale bolnavilor hipertensivi din studiul nostru.

Am preferat diureticele la bolnavii care au depăşit vîrsta de 60 de ani, din cel puţin două motive :

— pierderea semnificaţiei prognostice cardiovasculare a alterărilor metabolismului lipidic induse de diureticele saluretice la această categorie de vîrstă (în general, diureticele produc creşterea colesterolului total şi a trigliceridelor serice, acţiune care scade în importanţă pe măsura avansării în vîrstă) ;

— eficienţa mai mare asupra cifrelor tensionale decît la persoanele mai tinere.

În recomandarea şi administrarea diureticelor în cadrul monoterapiei hipertensiunii arteriale am avut rezerve la bolnavii cu cardiopatie ischemică coronariană asociată hipertensiunii, dat fiind riscul aritmiilor hipokaliemice iatrogene. În aceste cazuri am folosit betablocante sau clonidină, în funcţie de particularităţile cazului.

La bolnavii care au primit tratament bimedicamentos am constatat că, atunci cînd am fost nevoiţi să întrerupem admi-

nistrarea primului medicament (din cauza efectelor secundare nedorite) răspundeau bine la cel de al doilea, utilizat singur.

Asocierea diuretic-rezerpină (pe care am folosit-o la 5 bolnavi) a avut la bază motive economice, aderenţa bolnavului la acest tratament sau numai faptul că această schemă terapeutică s-a dovedit eficace pe termen lung.

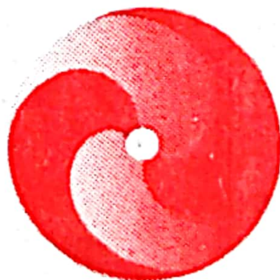
La 3 bolnavi am administrat ca al doilea medicament metildopa în doză de 500—750 mg pe zi, cu aceleaşi rezultate ca şi cele obţinute cu asocierea diuretic-betablocant.

În schema de tratament trimedicamentos am administrat ca vasodilatator — în scopul reducerii rezistenţei periferice, deci a postsarcinii — hidrazinoftalazina (Hipopresol) la majoritatea bolnavilor, în rest, fiind folosite prazosinul (Minipres) şi inhibitori de calciu. Aceştia din urmă au fost utilizaţi la 2 bolnavi coronarieni cu angor pectoris de efort la care propranololul singur a fost ineficient. În acest sens am administrat nifedipina (Corinfar) în doză de 30—60 mg pe zi (3—6 comprimate a 10 mg) atît pentru acţiunea antihipertensivă cît şi pentru cea de prevenire şi împiedicare a spasmului coronarian. (Plecînd de la constatările pe termen lung şi scurt care atestă negativarea testului cu maleat de ergonovină, test care confirmă suprimarea spasmului pe marile trunchiuri coronariene).

* * *

Schema terapeutică utilizată de noi în hipertensiunea arterială uşoară reprezintă, fără îndoială, o atitudine de etapă. Strategia terapeutică va suferi, foarte probabil modificări în viitor ca urmare a mai bunei cunoaşteri a acţiunii substanţelor antihipertensive actuale, a descoperirii altora noi şi a publicării concluziilor marilor studii epidemiologice aflate în plină desfăşurare.

Pînă atunci, de mare utilitate practică sînt schimburile de informaţii, de experienţă, a rezultatelor bune şi a celor negative obţinute cu medicamente din arsenalul terapeutic actual, fiecare cercetător, practician putîndu-şi aduce contribuţia la stabilirea unei atitudini terapeutice cît mai judicioase în tratamentul uneia dintre bolile cu cea mai mare incidenţă şi gravitate în societatea contemporană : — hipertensiunea arterială.



considerații farmacoterapeutice în bolile virotice

Dr. OCTAVIAN POPESCU
SPITALUL DE COPII CARAIMAN

Progresele incontestabile în medicina actuală se datorează pe de o parte mijloacelor tehnice cu ajutorul cărora se ușurează precizarea unui diagnostic, iar pe de alta, creării de noi medicamente obținute pe cale naturală sau sintetică. Dacă, în terapia bolilor produse de bacterii progresele realizate sînt uimitoare, datorate în special noilor chimioterapice sau antibiotice în lupta medicinei cu virusurile, rezultatele nu sînt pe măsura așteptărilor. Totuși, succesele obținute în lupta cu virusurile stimulează în continuare gîndirea și cercetarea medicală și nu prea tîrziu, va veni vremea cînd și infecțiile virotice vor putea fi controlate și stăpînite terapeutic.

Progresele lente în lupta antivirală pot fi bine rezumate în cîteva rînduri și anume : necunoașterea încă a unor amănunte privind proprietățile generale ale virusurilor, multiplicarea lor, modul intim de agresivitate asupra celulelor organismului uman pe de o parte, iar pe de alta, faptului că semnele clinice ale infecțiilor virale apar destul de tîrziu, de regulă atunci cînd procesul infecțios este într-un stadiu înaintat de boală. Dacă adăugăm și dificultățile de diagnostic etiologic — izolarea virusurilor nefiind la îndemîna medicinei — înțelegem de ce pașii cu care medicina avansează în domeniul virusologiei sînt atît de mici.

În lupta cu virusurile, s-au utilizat pentru început sulfamidele, dar cu rezultate parțial bune și numai în cazul infecțiilor cu unele pararickettsii sau cu virusul trahomei. Ulterior, descoperirea antibioticelor a trezit noi speranțe în terapia antivirală, dar eficiența lor s-a dovedit relativ scăzută și numai în unele infecții cu virusuri mari, cum este cazul tetraciclinei în limfogranulomatoza inghinală, în psittacoză și în boala „ghiarelor de pisică“, sau al cloramfenicolului în psittacoză și în unele pneumonii atipice.

Introducerea în cercetarea de laborator a culturilor de celule și realizarea unor metode biologice mai exacte și mai operative de farmacodinamie antivirală au dat un nou impuls cercetărilor orientate împotriva infecțiilor virotice.

În ultimele două decenii s-au descoperit medicamente cu puternică activitate antivirală, din cele mai diverse clase de compuși chimici.

Din familia tiosemicarbazonelor, unii derivați posedă pe lîngă acțiunea tuberculostatică și puternic efect antiviral. Mai cunoscută și mai larg utilizată terapeutic este metisazona *care acționează inhibînd multiplicarea virusurilor : variolic, vaccinic, herpetic, adenovirusuri, picornavirusuri, arborvirusuri și mixovirusuri (gripal A și B).*

Produsul se prezintă sub formă de capsule a 1,5 g sau de suspensie 10 și 20%.

Profilaxia variolei, în care se obțin rezultate excelente, constituie principala utilizare a acestui preparat, atît în cazul pericolului unei epidemii, cît și pentru a conferi protecție imediată persoanelor susceptibile de a face boala, ca primă măsură, înainte de realizarea vaccinării antivariolice, singura capabilă să ofere imunitate pe termen foarte lung, dar care necesită o perioadă de timp din momentul administrării vaccinului și pînă la instalarea unei imunități solide.

Administrarea în acest scop se face pe cale orală în doză de 200 mg/kilocorp/24 de ore, iar în următoarele 2—4 zile cîte 100 mg/kilocorp, în prize la 12 ore, timp de 48 de ore, după care se va continua cu 1—2 g/zi alte 4—10 zile, fără ca doza pe cură să depășească 24 g.

Metisazona este eficace și în tratamentul complicațiilor vaccinei.

Avînd efecte secundare nedorite hepato și nefrotice, metisazona nu se administrează bolnavilor cu suferințe avansate ale acestor organe ; ea produce des grețuri și vărsături atît de supărătoare la unii bolnavi, încît impune suprimarea administrării sale.

O hidrocarbură ciclică — clorhidratul de amantadină *a fost introdusă în terapia antivirală în special în prevenirea și combaterea stărilor gripale, produse de unele din tipurile de virus parainfluenzae.*

Acțiunea antivirală se manifestă prin inhibarea penetrației virusurilor (gripal A_2, respirator sincițial, parainfluenzae 2, 3, și citomegalic) în celulele gazdă ; același mecanism de acțiune, din motive necunoscute încă, nu este valabil și în cazurile virusului gripal B și parainfluenzae 1.

Utilizată profilactic, pare mai eficientă chiar decît vaccinarea antigripală, iar curativ, are efect satisfăcător, reușind să reducă severitatea bolii și să scurteze durata evoluției sale.

Se prezintă în capsule a 100 mg sau sirop 1% și se administrează în doză de 200—400 mg/zi, timp de 8—14 zile.

Un derivat halogenat al pirimidinei — idoxuridina *a fost utilizată inițial ca citostatic, însă efectele reduse și marea sa toxicitate a făcut să se renunțe la folosirea sa în terapia oncologică. Cercetări ulterioare au dovedit însă un efect terapeutic net în infecțiile herpetice, acționînd prin inhibarea formării ADN de către virusurile herpetice, substituindu-se timidinei din AND normal și împiedicînd astfel fazele normale ale replicației virale. Substanța acționează complementar și prin inhibarea unor enzime implicate în sinteza AND : timidinkinaza, timidilat-kinaza și ADN-polimeraza.*

Idoxuridina dovedește reale calități terapeutice în leziunile herpetice și vaccinale cherato-corneene, în herpesul cutanat și în zona zoster, dacă este administrată pe cale externă sub formă de colir, în soluție 0,1% (1—3 picături/24 ore, instilate ocular), de gel sau de unguent 0,25% (încorporat în dimetilsulfoxid, pentru creșterea absorbției cutaneo-mucoase), în aplicații cutanate sau pe mucoasele altor regiuni.

Efectele secundare (înțepături oculare, edeme, prurit, fotofobie, leucopenie, trombocitopenie, stomatită, alopecie) se datorează toxicității sale. Utilizată în leziunile oculare, pe perioade ce depășesc 3 săptămîni poate determina inhibarea sintezei ADN, nu numai în particula virală ci și în cornee, producînd astfel leziuni locale grave ; din aceste considerente, este chiar contraindicată în ulcerațiile profunde sau în perforațiile corneei.

Cu unele rezultate încurajatoare, idoxuridina se administrează intravenos și chiar intrarahidian, în encefalita herpetică, în zona generalizată, la bolnavi cu deficiență de imunitate, în doze progresive de 20—100 mg dizolvate în 100—400 ml soluție izotonică ; durata unui astfel de tratament variază între 4 și 6 zile, iar doza totală pe cură nu va depăși 400 mg/kilocorp/zi.

Prin mecanisme asemănătoare, alți derivați ai pirimidinei, cum sînt 5-bromuracilul și 5-ioduracilul împiedică multiplicarea virusurilor cu tropism hepatic.

Unii derivați carbonilici ai cetaldehidelor, dovedesc acțiune antivirală. Este cazul xenalaminei, acidului xenazoic, acidului xenalic *și al* 4-difenilglioxalului,

care pot influența durata și severitatea gripei. Dintre aceștia, acidul xenazoic administrat în doză zilnică de 1,5—2 g timp de 7 zile, are o largă utilizare curativă și profilactică, în timpul epidemiilor de gripă.

În afara efectelor antigripale, preparatele enunțate sînt indicate și în tratamentul herpesului labial și al zonei zoster.

Un aminoacid nenatural (sintetic) p-fluor-fenilalanina *deși descoperit încă din 1932, de-abia după anul 1961 se utilizează ca substanță antivirală (în special pentru efectul său virustatic) în tratamentul herpesului corneean, administrat sub formă de colir 0,1% sau de unguent oftalmic 0,25%. Preparatul este cu atît mai indicat în această afecțiune, cu cît lipsa de toxicitate îl recomandă chiar și în formele severe de keratite corneene și mai ales în cele în care idoxuridina este contraindicată.*

Dintre derivații de biguanid, moroxidina *dovedește atît calități hipoglicemiante (ca toate celelalte biguanidine) cît și acțiune antivirală.*

Acțiunea antivirală a moroxidinei se datorează inhibiției formării polimerazei acidului ribonucleic, necesar multiplicării virusurilor pătrunse intracelular.

Efectul antiviral se manifestă asupra mai multor tipuri de virusuri (gripale, paragripale, adenovirusuri și chiar asupra poliovirusurilor), determinînd ca și în cazul altor medicamente cu acțiune antivirală, diminuarea severității și a duratei evoluției bolii (localizată de regulă la căile respiratorii superioare).

În infecțiile menționate, ca de altfel și în alte boli virotice (zona zoster, herpes, aftoze) administrarea medicamentului se va face în doze de 200—300 mg/zi, divizată în 3 prize (1 comprimat = 100 mg) pe o perioadă de 7—14 zile.

Un derivat de biguanidină, analog preparatelor străine (flumidin, virustat, virugon) a fost recent sintetizat la Institutul de Cercetări Chimice și Farmaceutice din București. El conține clorhidrat de anhidro-bis-(bethidroxietil) guanil-guanidină și acționează asupra sintezei virusurilor herpetice. Administrarea se face pe cale orală, în doză medie de 5—6 tablete pe zi, divizată în 3 prize, pe o perioadă de 7—10 zile. În funcție de evoluția clinică, se poate repeta tratamentul de 2 pînă la 6 ori, cu pauză de 2—3 săptămîni între serii.

Pentru specificitatea sa împotriva unor enterovirusuri s-a încercat în unele din bolile produse de acești germeni, 2-benzimidalazolil-fenilcarbinol ; *rezultatele bune obținute sînt însă umbrite, nu atît de proasta toleranță digestivă, cît de formarea rapidă, după utilizarea sa, a mutanților rezistenți, motiv pentru care se tinde la scoaterea lui din terapeutica antivirală actuală.*

S-au mai experimentat, dar cu rezultate incerte, o serie de produși chimici cu structură asemănătoare acizilor nucleici, cum ar fi : 5-fluorouracil, 5-bromodesoxiuridina, 5-fluordesoxiuridina, 5-nitrodesoxiuridina și 8-azoguanina.

Un alt chimioterapic nou, β-fenilserina *s-a dovedit a avea acțiune evidentă asupra virusurilor influenzaei și diminuată asupra altor virusuri ; utilizarea lui este însă limitată pe de o parte de efectele sale toxice pentru celula normală, iar pe de altă parte, pentru că este anihilat* în vivo *chiar de către aminoacizii naturali.*

Dintre coloranții chimici așa-ziși „vitali", unii — roșu neutru, proflavina, albastru de toluidină — în aplicații externe, se dovedesc eficienți împotriva herpesului recurent labial sau genital.

Unii analogi ai nucleozidelor, 6-azatimidina *și* 6-azauridina — *inhibă multiplicarea virusurilor, blocînd activitatea orotidyl-decarboxilazei, enzimă indispensabilă în sinteza nucleotidelor pirimidinice. Încercările terapeutice cu acești derivați, administrați pe cale orală timp de 1 pînă la 3 săptămîni, în doză totală de pînă la 100 g, au dat rezultate satisfăcătoare în unele cazuri de keratite herpetice.*

De dată mai recentă, s-a propus un inhibitor al sintezei ADN cu acțiune specifică

asupra virusului herpetic — acycloguanozina *(Acyclovir) care este eficace în infecțiile cu virusuri herpetice — zona zoster, herpesul localizat sau generalizat — avînd capacitatea de a diminua rapid durerile locale și de a împiedica apariția veziculelor herpetice, efectele sale toxice generale și cele medulare fiind neglijabile.*

S-a reușit să se prepare Aciclovir și pentru administrare intravenoasă (Zovirax i.v.), indicat în special în infecțiile cu herpes simplex la bolnavi cu imunodeficiență cîștigată prin boală (hematopatii maligne) sau după o grefă de organ. Preparatul se administrează în doză de 5 mg/kilocorp la fiecare 8 ore, în perfuzie izotonică cu durata de 60 minute pentru fiecare administrare.

Avantajul terapeutic al Acyclovirului rezidă în faptul că acționează numai asupra timidinkinazei virusurilor herpetice, fără a influența enzima produsă în mod normal de celulele epiteliale.

Isoprinosina — *acționînd prin stimularea limfocitelor T și mai puțin a celor B — pare să-și dovedească utilitatea în tratamentul celorlalte encefalite virotice (neherpetice), deși stadiul incipient al cercetării sale terapeutice nu permite încă aprecieri obiective.*

Nici familia antibioticelor nu a fost ocolită de cercetători, pentru a se verifica și capacitatea antivirală a acestora. Cercetările au dus la constatarea că și în rîndul lor există unele cu efecte (slab) antivirale. Dintre acestea, naramicina *(ciclohexidina) antibiotic din familia streptomicinelor, specia Streptomices griseus acționează asupra biologiei unor virusuri (prin inhibarea sintezei proteinelor acestora), nu însă și asupra bacteriilor.*

Noformicina *a dovedit acțiune antivirală numai în condiții de experimentat pe animale mici, injectate cu virusul influenzae.*

Cefalosporinele *par să fie active în unele infecții produse la om de către echinovirusuri, iar* distamicina *acționează asupra herpesului corneean sau cutanat.*

Antibioticul care se detașează net prin efectul său cert antiviral este rifampicina *(Rifamicină, Sinerdol, Rifacina) acționînd asupra virusului vaccinei și al unor adenovirusuri. Rifampicina este un virustatic ce își datorează acest efect inhibiției polimerazei acidului ribonucleic în particula virală, împiedicîndu-i astfel replicarea.*

Administrarea ei pe cale i.m. timp de 5–10 zile consecutive, poate ameliora mult leziunile locale produse de virusurile herpetice (erupții zosteriene, herpes cutanat), favorizînd cicatrizarea.

Tetraciclinele *și* eritromicina *sînt active în infecțiile cu micoplasme cum este cazul în pneumonia atipică primară.*

În unele boli virotice produse de chlamidii (trahom, conjunctivită și uveită cu incluziuni, limfogranulomatoza inghinală benignă, psittacoza), tetraciclinele, penicilina *(în doze mari) precum și* sulfamidele, *pot fi eficiente terapeutic.*

De curînd, industria noastră de medicamente a pus la punct și industrializat un preparat cu efecte antimicrobiene și antivirale, denumit Aftolizol, *indicat în tratamentul stomatitelor aftoase, virotice sau microbiene. Produsul s-a obținut prin asocierea în proporție de 9/1 a mierii de albine purificată cu un extract hidro-gliceroalcoolic din petalele de trandafir (acestea din urmă, conținînd tanin, 10–25%, un glucozid de natură flavonică, quercetină, un aglicon quercetina, uleiuri volatile, substanțe colorante, mucilagii și antociani, care prin dedublare, pun în libertate cianina).*

Administrat local, sub formă de soluție cu care se tamponează în mod repetat aftele, se ajunge într-un timp relativ scurt la limitarea procesului infecțios local, la favorizarea refacerii țesuturilor lezate și la cicatrizarea rapidă a aftelor.

Am lăsat la urmă, numai pentru faptul că sînt printre cele mai recente achiziții

terapeutice, de care se leagă şi speranţe mari în tratamentul unor infecţii virotice deosebit de severe — în special encefalitele herpetice — două chimioterapice care au în plus şi efecte citostatice certe, motiv pentru care se utilizează şi în tratamentul leucemiilor acute.

Prima, citozin-arabinozida este 1-(beta-D-arabino-furazonil)-citozina, nucelotid de sinteză capabil să împiedice diviziunea celulară şi totodată şi mitozele particulelor virale, prin substituirea arabinozei în structura acizilor nucleici normali, prin inhibarea nucelozidreductazei şi a ADN-polimerazei.

În encefalita cu herpes simplex, s-a utilizat cu rezultate încurajatoare dar neconcludente, citozin-arabinozida în administrare intravenoasă şi chiar intrarahidiană, în doză de 4 mg/kilocorp/zi timp de 5 zile, după care se reduce doza la jumătate alte 4 zile. În afara encefalitei herpetice, a fost utilizată şi în infecţiile severe cu herpes zoster, în tratamentul varicelei sau zonei generalizate grave la bolnavii neoplazici, în aceleaşi doze, pe o perioadă de numai 5 zile ; în acest din urmă caz durerea atroce datorată bolii dispare în 1—3 zile, iar leziunile cutanate se vindecă între 3 şi 9 zile.

Efectele secundare toxice ale substanţei îi limitează utilizarea terapeutică şi impun supraveghere deosebită a bolnavului aflat în tratament. Astfel, pot apărea : depresie medulară (leucopenie, trombocitopenie, anemie) sau efecte toxice digestive (greţuri, vărăsături, diaree, dureri abdominale, ulceraţii ale cavităţii bucale, tulburări hepatice) ; toate acestea impun controlul zilnic al hemoleucogramei, pe toată durata tratamentului.

Cea de a doua substanţă, înrudită ca structură chimică cu prima, denumită adenin-arabinozida, (9-beta-D-arabinofuranosiladenină) a început să fie utilizată în tratamentul unor infecţii herpetice grave ale ochiului (keratoconjunctivite recidivante, keratouveite) în instilaţii oculare sau în aplicare conjunctivală de unguente, repetată de 3—4 ori pe zi. Efectele secundare minore (fotofobie, lăcrimare intensă, hiperemie conjunctivală) nu contraindică continuarea tratamentului local.

Utilizată în terapia encefalitelor herpetice, adenin-arabinozida, administrată în doză de 10—15 mg/kilocorp/zi a contribuit la reducerea evidentă a letalităţii bolii. De aceea cercetătorii mai entuziaşti consideră că aceasta este singura terapie eficace în encefalita herpetică certă (confirmată, în măsura posibilului, prin biopsii pozitive). Ribavirina (Virazol) este în stadiul de experimentare clinică, care se pare că este activ faţă de variate virusuri ARN şi ADN.
trofic nervos. Administrarea medicamentului (prezentat în fiole de 10 ml soluţie 10% conţinînd 800 mg substanţă activă pe fiolă) se face strict intramuscular, 1 fiolă pe zi, timp de 6 zile.

O realizare a unor cercetători romani, bazată pe un principiu original, şi anume pe utilizarea unor agenţi chelatori în terapia antivirotică, o constituie preparatul Rodilemid, care are efect chelator asupra unor ioni metalici (în special asupra calciului), restabilind funcţia fiziologică a celulei, alterată sub influenţa unei agresiuni virotice. Rodilemidul are în acest mod efecte antivirale, antiinflamator nespecific şi

Imunoterapia ca şi în alte capitole de patologie umană, începe să pătrundă şi în complexul terapeutic antiviral.

Este cazul levamisolului (Decaris, Ketras, Solaskil) substanţă cu acţiune imunomodelatoare, capabilă să stimuleze imunitatea celulară (nu însă şi pe cea umorală) îndreptată împotriva virusurilor agresoare şi în special a celor din familia virusurilor herpetice. Doze de 1,25—2,5 mg/kilocorp/zi, repetate de 2 ori pe săptămînă, pot influenţa starea de imunitate a organismului împotriva unor infecţii produse de virusurile herpetice ; totuşi, această metodă nu poate fi considerată o terapeutică de rutină.

Vaccinările antivirale constituie de mult o metodă de instalare şi consolidare a

stării imune la unele boli produse de virusuri, ca mijloace profilactice eficiente ; ele sînt limitate la un număr redus de agenți infecțioși virali. Dintre aceștia amintim vaccinurile antivariolic și antirujeolos, aplicate la toată populația infantilă a țării noastre și ale căror binefaceri sînt evidente în practica curentă.

Imunitatea indusă prin vaccinuri, deși artificială, este persistentă și protejează bolnavul împotriva unei noi infecții.

Alte vaccinuri antivirale (antigripal, antipoliomielitic, antirabic) conferă imunitate de scurtă durată, dar efectul lor poate fi prelungit prin rapeluri periodice.

Imunitatea artificială se instalează însă după o perioadă de timp, variabilă de la 8 la 10 zile ; acest inconvenient poate fi corectat, în parte, la subiecții expuși unor infecții virotice (hepatita infecțioasă acută, rujeolă) prin administrarea de gamaglobulină umană standard (fracțiunea γ a globulinelor plasmatice care conține majoritatea anticorpilor antivirali din sîngele donatorului) sau de gamaglobulină antiherpetică (preparate de Institutul de Hematologie din București). Imunitatea obținută prin administrare de gamaglobulină, deși destul de slabă și de scurtă durată, poate fi totuși eficientă pînă cînd vor intra în acțiune mecanismele imune declanșate de vaccinarea cu tipul de virus incriminat.

Recent, s-a realizat un vaccin antiherpetic *(din culturi de virus atenuat), eficient în herpesul keratoconjunctival, care este încă în curs de experimentare clinică.*

Noul tip de vaccin antiviral — vaccinul antihepatită B — de curînd pus la punct și experimentat cu rezultate foarte bune pe mari colectivități umane (elevi, militari) pare să constituie una din marile realizări medicale ale deceniului în care ne aflăm și anume profilaxia hepatitei virale acute.

În căutarea unor mijloace terapeutice eficiente în lupta antivirală, s-a ajuns și la interferon. *El reprezintă de fapt o proteină, substanță biologic activă, elaborată de unele celule ale organismului uman sub influența acidului nucleic gazdă, în care au pătruns anterior virusuri patogene și cărora le împiedică multiplicarea. Mai mult, interferonul are proprietatea de a împiedica chiar și multiplicarea virusului care a indus formarea lui, mai ales prin împiedicarea transformării în proteine virale a informației genetice acumulată în genele virale. Nu acționează direct asupra virusurilor infectante, ci stimulează producerea de către celulele gazdă a unei alte proteine, cu acțiune direct virustatică.*

Interferonul este sintetizat fie pe cale naturală de către celulele organismului, fie pe cale așa-zis „artificială", sinteza lui fiind stimulată de unii „inductori", așa cum este cazul statolonei, heleninei, polimerii I sau C, clorhidratul de tiloron, care se administrează bolnavilor pe cale orală sau parenterală.

Mai recent s-a reușit sinteza în laborator a interferonului. Aceasta a fost posibilă abia după ce gena interferonului a fost izolată și a putut fi introdusă în structura acidului dezoxiribonucleic al unor bacterii intestinale cu înmulțire rapidă și totodată inofensive pentru om.

Avantajul acestei noi metode de sinteză este deosebit, deoarece în timp scurt se pot obține cantități relativ mari de interferon, în comparație cu cantitățile infime ce se pot obține din sînge, iar calitățile terapeutice par să nu difere cu nimic de la un preparat la altul.

Încercările cu unii inductori de interferon ca Poli I și Poli C în doze de 0,1 mg/kilocorp/zi, administrați pe cale intravenoasă, timp de 10 zile, s-au făcut în tratamentul unor cazuri de encefalite virale ; rezultatele sînt însă neconcludente.

În schimb, rezultate încurajatoare s-au obținut prin utilizarea interferonului în

tratamentul unor infecţii ale tegumentelor, mucoaselor sau ale ochiului, produse de virusul vaccinei.

Utilizarea terapeutică a interferonului este limitată pe de o parte de lipsa unor rezultate certe, iar pe de alta, de dificultăţile tehnice extrem de laborioase şi în acelaşi timp şi foarte costisitoare, în a-l obţine.

Simpla trecere în revistă a stadiului actual al terapiei antivirale şi enumerarea factorilor terapeutici este suficientă pentru a constata că sînt unele virusuri în faţa cărora mijloacele antivirale sînt eficiente, dar că sînt şi altele împotriva cărora mijloacele actuale sînt inexistente sau abia la începutul experimentării lor clinice.

Astfel, împotriva unor boli infecţioase produse de ribovirusuri (virusul rabiei, virusurile gripale A, B şi C) sau de către dezoxiribovirusuri (unele virusuri herpetice, hepatitele infecţioase de tip A, precum şi unele pararickettsii) atît mijloacele terapeutice cît şi cele profilactice sînt în momentul de faţă modeste, dar pline de speranţe pentru viitorul apropiat.

În schimb, în bolile produse de picornavirusuri (ECHO, coxsackie), adenovirusuri (APC), rinovirusuri, virusul febrei aftoase şi al parotiditei epidemice, nu avem la îndemînă mijloacele terapeutice eficiente şi totodată specifice ; din fericire, bolile produse de aceste virusuri evoluează benign şi cu rare complicaţii.

În sfîrşit, în cîteva boli virotice severe — poliomielită, variolă, hepatită infecţioasă epidemică — nu avem în prezent mijloace terapeutice pentru vindecarea bolii, dar avem în schimb mari posibilităţi profilactice, datorate vaccinărilor specifice care şi-au făcut de mulţi ani dovada eficienţei lor, cu ocazia vaccinărilor „în masă" (poliomielită, variolă) sau care sînt în curs de standardizare O.M.S., aşa cum este cazul noului vaccin antihepatită B.

Progresele viitoare în domeniul terapeuticii antivirale se vor datora, cu siguranţă, pe de o parte aprofundării mecanismelor intime de dezvoltare şi multiplicare a virusurilor, iar pe de alta, progreselor chimiei farmaceutice, ştiinţă capabilă să pună la îndemîna cercetătorilor noi substanţe medicamentoase naturale sau de sinteză, cu acţiune certă antivirală.



Bibliografie

ISAAC A., LINDEMANN J. — *Proc. Roy Soc.* (London) seria B, 1968, 159, 43.
VACZI L. — *Therapia Hungarica*, 1973, 21, 55.
NEUHÄUSER G., WINDORFER A. — *Dtsch. med. Vschr.* 1973, 98, 235.
GOSLING P. H. — *Brit. med. J.* 1974. 3, 473.
BUTLER I. J., JOHNSON R. T. — *Pediat. Clin. N. Amer.* 1974, 3, 619.
PRADALIER A., LEYNADIER F. — *Gaz. Med. Fr.* 1975, 32, 3795.
FRANCESCHINI PH. — *Gaz. Med. Fr.*, 1975, 34, 4051.
BAEŞ M. — *Terapia infecţiei*, Ediţia a II-a, Ed. Med., Bucureşti, 1976.
DUMINICĂ AL., TOMA E. — *Tratamentul medicamentos în infecţii*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
CIONGA E., AVRAM L. C. — *Medicamente chimioterapice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
CĂRUNTU FL., CĂRUNTU VIORICA — *Vademecum de boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.
BERKOWITZ D.C. — *J. Pediat.*, 1979, 95, 1, 144.
YOGEV R., LANDER H., DAVIS T. — *J. Pediat.*, 1979, 94, 1, 840.
ANTRET A. — *Rev. Prat.* 1980, 59, 4117.
GOLĂESCU MARIA — *Viaţa Med.*, 1981, 8, 341.
PĂUN R. (sub. red.) — *Terapeutica medicală*, vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1982.
HARRISON'S — *Principles of internal medicine*, Ed. Mc. Graw-Hill, ed. a VIII-a, 1983.
ISTODOR N. — *Viaţa Med.*, 1984, XXXI, 9, 389.
POP D. POPA DOINA, STOICA SANDA, IFTIMIE MIHAELA — *Oftalmologia* (Buc.).1984, XXVIII, 4, 261.
PĂUN L. — *Viaţa Med.*, 1984, XXXI, 9, 389.



reacții pseudoalergice la medicamente.

DR. V. FILIP
Clinica a II-a Medicală,
Spitalul Regional C.F.R. București

Foarte multe manifestări asemănătoare alergiei sînt etichetate drept boală alergică. Acest fapt rezidă din frecvența tot mai mare a alergiilor și a reacțiilor pseudoalergice cît și din necunoașterea mecanismului intim de declanșare a unei manifestări alergice. Astăzi se știe precis că manifestările alergice se derulează după un model strict specific, care are la bază un mecanism imunologic.

Alergenul în contact cu un organism sensibilizat declanșează reacția alergică, manifestată clinic prin simptome care se încadrează în anumiți parametri. Anamneza bolnavului alergic, evidențiază aproape matematic relația alergen-anticorp. Contactul cu alergenul declanșează în organismul alergicului reacții clinice cu manifestări caracteristice. Această relație este patognomonică, orice manifestare care nu recunoaște acest moment declanșator poartă semnul întrebării asupra mecanismului alergic.

Sînt însă situații care se încadrează atît din punct de vedere al contactului între un factor extern (din mediu) cît și din punct de vedere al manifestărilor clinice, în tabloul bolilor alergice și cu toate acestea mecanismului fiziopatologic al manifestărilor clinice nu este alergic. Asupra acestor reacții denumite pseudoalergice vrem să insistăm în rîndurile care urmează. Acest lucru nu este lipsit de importanță practică, întrucît o reacție alergică presupune sensibilizarea organismului uman la o anumită substanță. De cîte ori va veni în contact cu această substanță organismul sensibilizat va declanșa manifestările clinice ale bolii alergice. Acestea pot fi uneori dramatice. Situații cu adevărat dificile sînt puse în fața medicului practician atunci cînd el trebuie să administreze un medicament unui bolnav recunoscut alergic la medicamente. Alergicul la un anumit medicament nu-l va putea suporta ; va face ori de cîte ori va veni în contact cu el, manifestări clinice alergice. În această situație medicamentul alergizant este condamnat, el nemaiputînd fi folosit în terapia bolnavului niciodată. Sînt însă cazuri, și nu rare, cînd unele medicamente sînt socotite alergice datorită faptului că declanșează anumite reacții din partea organismului care mimează manifestările alergice. În realitate, aceste manifestări nu sînt alergice ci reacții adverse fără substrat imunologic. În alte condiții de administrare, același medicament este tolerat. În practica medicală este periculos să se administreze un medicament la care bolnavul face alergie și în unele cazuri riscant să lipsim bolnavul de un medicament absolut necesar, de teamă că va face o manifestare alergică.

În practica noastră am întîlnit adesea situații cînd reacțiile adverse provocate de medicamente nu erau de natură alergică. Din multitudinea acestor cazuri am ales următoarele situații mai frecvent întîlnite :

1. *Fenomene clinice asemănătoare alergiei produse de endotoxine microbiene.* Acestea pot avea loc în cazul administrării de antibiotice cu spectru larg la bolnavi cu infecții grave produse mai ales de germeni gram negativi. Distrugerea masivă a germenilor de către antibiotic are drept urmare eliberarea în cantități mari de endotoxine. Acestea produc, pînă la eliminarea sau neutralizarea lor de către

organism, fenomene clinice care mimează reacţia alergică : erupţie cutanată de tip urticarian, crize de bronhospasm, colici intestinale, diaree, febră, scăderi de tensiune, uneori chiar stare de şoc — simptome interpretate la prima vedere ca alergie la antibioticul administrat. Iată un astfel de caz :

Bolnavul M.G. în vîrstă de 48 de ani este internat pentru pneumonie bazală dreaptă. Se începe tratamentul cu penicilină. La 36 de ore după începerea tratamentului face o erupţie urticariană generalizată şi stare de şoc. Este transferat la secţia de terapie intensivă pentru scoaterea din starea de şoc. Sub protecţie de antihistaminice şi cortizonice se continuă penicilina. Evoluţia ulterioară este foarte bună. După vindecarea pneumoniei investigaţiile imunologice au arătat că bolnavul suportă penicilina. Nu a fost vorba, deci, de o alergie la penicilină ci o reacţie de tip Schwartzman-Sanarelli-Herxheimer.

În alergia la medicamente reacţia alergică apare de regulă imediat, la prima administrare a medicamentului alergizant. Reacţia Schwartzman-Sanarelli-Herxheimer se declanşează între 6 şi 72 de ore de la începerea tratamentului, timp în care medicamentul administrat este foarte bine tolerat.

2. *Histaminozele* sînt manifestări clinice provocate de medicamente care în mod normal descarcă rezervoarele de histamină din organism sau provoacă vasodilataţie asemănătoare celei produse de histamină. Administrate la persoane care prin natura lor descarcă uşor mediatori (neurovegetativi, atopici etc.) aceste medicamente produc imediat după administrare (la cîteva minute, pînă într-o oră) fenomene clinice foarte asemănătoare celor alergice, uneori chiar stări de şoc. Adesea aceste cazuri sînt interpretate ca alergii medicamentoase. Astfel de medicamente sînt : histamina, morfina, polimixinele, vitamina PP, revulsivele,codeina, Rauwolfia serpentina etc. O analiză atentă a acestor cazuri arată, de fapt, că nu este vorba de o reacţie alergică la astfel de medicamente, iar testele imunologice la medicamentul incriminat dovedesc că nu este vorba de un medicament alergizant.

3. *Inhibitorii medicamentoşi ai prostaglandinelor din grupa E*, pot constitui, prin manifestările clinice pe care le produc la anumite persoane, confuzii cu reacţiile alergice la medicamente. Este vorba de antiinflamatoarele nesteroidice (aspirina, piramidonul, fenilbutazona, algocalminul etc.) care la anumite persoane produc la interval scurt, de cîteva minute, de la administrarea lor, fie erupţie generalizată de tip urticarian, fie criză de bronhospasm fie şi una şi alta, însoţite sau nu, de frison, febră şi stare generală alterată. Aceste simptome, de regulă aceleaşi la acelaşi bolnav, se repetă la fiecare administrare a oricărui dintre medicamentele menţionate, invariabil în acelaşi mod. Este cunoscut sindromul Vidal — caracterizat prin triada : polipoză nazală, astm bronşic şi intoleranţă la antiinflamatoarele nesteroidice (manifestată prin declanşare de bronhospasm). De menţionat că declanşarea crizelor de astm de către aceste medicamente la persoanele intolerante sînt brutale şi foarte rezistente la tratamentele bronhodilatatoare. Cercetări făcute în această direcţie au dovedit că de fapt nu este vorba de o alergie la toate aceste medicamente (foarte variate ca structură chimică, dar comune prin acţiunea lor antiinflamatorie şi antialgică). Se pare că fenomenele clinice declanşate de administrarea lor s-ar datora faptului că ele dezechilibrează sistemul prostaglandinic, punînd în valoare grupa prostaglandinelor F, bronhoconstrictoare. Argumente care pledează în favoarea nealergică a fenomenelor clinice induse de antiinflamatoriile nesteroidice la anumite persoane sînt :

— diversitatea structurală ;

— în cantităţi foarte mici sînt tolerate, ele producînd reacţii severe în doză terapeutică. Acest lucru nu se întîmplă în cazul alergiei medicamentoase, unde şi în doze deosebit de mici medicamentul alergizant poate declanşa şocul anafilactic.

4. *Medicaţia betablocantă* administrată la astmatici declanşează bronhospasmul ; uneori, prin acelaşi mecanism se pot pro-

voca erupţii urticariene. De aceea beta-blocantele sînt contraindicate la astmatici (propranololul, distonocalmul etc.). Nu este vorba de o alergie la aceste medicamente ci de o blocare a betareceptorilor de membrană cu consecinţele clinice ce decurg din aceasta.

5. *Reacţiile fals alergice mediate de complement* constituie foarte adesea probleme dificile de diagnostic diferenţial cu alergiile medicamentoase.

În ultimii 15 ani o serie de studii au relevat că unele reacţii adverse la medicamente, considerate drept alergice, au ca mecanism de producere antrenarea complementului seric şi descărcarea secundară nespecifică de mediatori. În cele ce urmează vom aborda numai o parte dintre aceste medicamente (cele mai frecvent utilizate în practica medicală) capabile să antreneze complementul şi să declanşeze reacţii fals alergice :

a. *Substanţele de contrast* utilizate în radiologie, în majoritatea lor derivaţi ai acidului triiodobenzoic, produc adesea reacţii adverse, ca : urticarie, angioedem, edem laringian, bronhospasm, hipotensiune, şoc. Aceste reacţii de tip anafilactic apar imediat, ori la cîteva minute după administrarea intravenoasă a substanţei de contrast. O cantitate foarte mică, ca de pildă 0,5–1 ml, din această substanţă poate declanşa reacţii periculoase. Se apreciază că aproape 8% din pacienţi pot suferi astfel de reacţii adverse, iar decesele produse de astfel de reacţii se cifrează la 1/40 000–1/116 000. În S.U.A. au loc 500 de decese pe an produse de substanţe de contrast.

Studii aprofundate făcute în legătură cu modificările induse în organism după injectarea substanţelor de contrast au arătat că acestea :

— se fixează pe albuminele serice, inhibînd anumite enzime ca beta-glucuronidaza, lizozimul, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza etc. Capacitatea de a se lega de albuminele serice merge paralel cu puterea de inhibiţie enzimatică ;

— se ataşează pe membranele proteice, producînd alterări ale funcţiilor celulare (hematii, neutrofile, bazofile, endoteliu vascular etc.) ;

— activează, pe cale neimunologică, complementul.

Mecanismul de producere al reacţiei adverse la substanţele de contrast, în majoritatea cazurilor, este nespecific, neimunologic. Simptomele sînt declanşate prin eliberare masivă de histamină şi alţi mediatori, atît prin acţiune directă pe bazofil, mastocit etc., cît şi prin intermediul acţiunii anafilatoxinelor generate prin activarea complementului de către substanţe de contrast. Pentru caracterul nealergic al acestor reacţii pledează faptul că ele apar în majoritatea cazurilor la prima administrare şi că incidenţa acestor reacţii adverse nu este mai mare la cei care au mai venit în contact cu ele. De menţionat însă că bolnavii alergici fac de două ori mai frecvent reacţii adverse la substanţele de contrast decît cei normali. Din contră, cele mai severe reacţii adverse produse de substanţele de contrast au fost întîlnite la cei care n-au avut anamnestic nici un incident alergic. Nici cei care au suferit o reacţie adversă la o substanţă de contrast nu fac reacţii mai severe dacă li se administrează substanţa din nou.

b. *Antibioticele* pot, de asemenea, produce reacţii adverse asemănătoare celor alergice. În practica noastră am întîlnit situaţii cînd un anumit antibiotic sau chiar antibiotice diferite declanşau reacţii de tip urticarian sau chiar şoc la a doua sau a treia doză, deci la interval de 12–18 ore de la administrare. Adeseori acest lucru se întîmplă la femei cu litiaza urinară sau biliară, cu infecţii supraadăugate pentru care li se administrează antibiotice.

Aceste cazuri ajung la un moment dat în impas terapeutic, întrucît deşi necesită antibioterapie nu li se mai prescrie de frica reacţiilor adverse periculoase. O dată rezolvată cauza infecţiei, bolnavul tolerează antibioticele la care pînă atunci făcea reacţii adverse. Iată un asemenea caz:

Bolnava A.M. în vîrstă de 34 de ani, obeză, cu două naşteri în antecedente, suferă de doi ani de dureri în hipocondrul drept (fără caracter colicativ) şi stări subfebrile prelungite. Colecistografia arată prezenţa a două imagini radiotransparente în colecist. Starea subfebrilă este interpretată ca secundară infecţiei biliare. Se recomandă eritromicină. La a treia doză bolnava face şoc anafilactic. Este internată şi tratată într-un serviciu de reanimare. Peste două luni tot pentru infecţia biliară i se recomandă tetraciclină. La a doua doză bolnava face erupţie urticariană şi edem Quincke. Peste alte trei luni face colică biliară cu febră, icter, greţuri şi vărsături, pentru care se administrează penicilină G. La 5 minute după cea de a patra injecţie bolnava face frison, erupţie generalizată şi edem glotic.

După ce bolnava se remite este trimisă la noi cu diagnosticul de „alergie plurimedicamentoasă, litiază biliară, colecistită cronică". Ni se cerea să precizăm ce antibiotic va tolera în caz de nevoie, deoarece, în perspectivă, bolnava ar fi avut nevoie de antibiotice. Analiza cazului ne-a condus la concluzia că singura rezolvare a acestei dileme era tratamentul chirurgical al litiazei biliare.

Bolnava a suportat bine intervenţia. Colecistul conţinea mai mulţi calculi, iar bila avea aspect purulent. Examenul bacteriologic a izolat Coli patogen sensibil la penicilină, eritromicină, tetraciclină etc.

La doi ani după intervenţie bolnava face o pneumonie bazală stîngă şi este internată cu stare toxică. Neavizat, medicul îi administrează penicilină. Bolnava o suportă. Peste alte şase luni pentru bronşită acută i se administrează eritromicină. Nici de data aceasta n-a făcut reacţie adversă.

Testul de provocare la tetraciclină, făcut ulterior de noi, a rămas negativ.

Nu există încă o explicaţie satisfăcătoare pentru astfel de reacţii adverse la antibiotice. Posibil ca antibioticul ajuns la o concentraţie suficientă să distrugă o parte din germeni, iar toxinele acestora să activeze complementul care prin anafilatoxine să descarce rezervele de mediatori responsabili de tabloul clinic al reacţiei adverse.

c. *Substituenţii plasmatici şi, în special, dextranul*, pot cauza reacţii adverse tot prin activarea complementului.

Este foarte important pentru medicul practician să cunoască aceste reacţii pseudo alergice şi să le deosebească de alergiile adevărate. Importanţa problemei rezidă în faptul că în cazul unei alergii reale la medicament nu există altă soluţie decît interzicerea ca el să mai fie folosit de bolnav. În cazul reacţiilor pseudoalergice, în alte condiţii decît cele iniţiale, medicamentul poate fi tolerat. Scoaterea pripită din inventarul terapeutic al unui medicament major este nejustificată, deoarece nu se poate şti în ce împrejurare acest medicament poate fi salvator. Uneori este tot atît de periculoasă administrarea unui medicament alergenic ca şi condamnarea lui nejustificată.



girostanul în terapia oncologică la copil.

Dr. Constanța Palade

SPITALUL DE COPII CARAIMAN, BUCUREȘTI

Girostanul a intrat în practica medicală după ce a fost sintetizat în 1956 de către Farber și Lykes. Sinonime : Thiotepa, Onco-tiotepa, Tiotef, TSPA, TESPA.

El este un agent alchilant din clasa etilamidelor și are spectru antitumoral larg.

Se prezintă în fiole care conțin 10 mg substanță activă, dizolvată în polietilenglicol. Soluția se menține la temperatura camerei și își păstrează valabilitatea timp de 1 an. Se degradează la căldură și la lumină.

Farmacologie

Studiindu-se modul de acțiune al azotiperitei, s-a ajuns la un nou citostatic de sinteză din grupa alchilanți : girostanul. Produsul oprește mitozele datorită prezenței în moleculă a funcțiilor etilaminice capabile să realizeze legături încrucișate (Cross-linking) în celulă la nivelul acizilor nucleici. Acțiunea sa nu se limitează numai la celulele tumorale ci acționează pe toate celulele cu multiplicarea rapidă : țesut hematopoetic, epiteliul mucoasei bucale și intestinale etc. Această acțiune neselectivă explică hipoplazia sau chiar aplazia medulară care survine cîteodată. În plus, prezența unui rest tiofosforic în molecula girostanului i-ar conferi acestuia și un rol de antimetabolit, prin blocarea proceselor de fosforilare.

Concentrația maximă în sînge a girostanului administrat pe cale i.v. sau i.m. se realizează la o oră apoi, ea se resoarbe repede, prin depozitarea substanței în organe. Marcarea cu produși radioactivi a girostanului arată că el este vehiculat în organism de către plasma sanguină în proporție de 80—90%. Ajuns la nivelul microzomilor hepatocitelor produsul suferă un proces de disulfurare care îl transformă într-un omolog oxigenat corespunzător trietileniminofosforamidei (TEPA) care este mult mai puțin toxic. Dacă această cale de metabolizare se blochează, toxicitatea sa crește foarte mult, fapt care explică lipsa de suportabilitate a girostanului la bolnavii cu disfuncție hepatică.

Activitate și toxicitate antitumorală experimentală

Toxicitatea girostanului determinată pe șobolani Wistar este de D.L. 50 = 8,4 mg/kilocorp în administrarea intraperitoneală. Toxicitatea cea mai mare o are asupra sistemului hematopoetic și în primul rînd pe seria eritrocitară.

De aici, necesitatea efectuării hemogramei, hemoglobinei și reticulocitozei, înainte de fiecare administrare a medicamentului. De asemenea girostanul are acțiune toxică asupra tubului digestiv : anorexie, greață, diaree etc. (prin hipoplazia epiteliului intestinal). Asupra sistemului nervos poate acționa ca depresiv.

Girostanul este activ asupra unui larg spectru de tumori experimentale : sarcom 180, sarcom osteogenic Ridgway, limfosarcom Gardener, sarcom Jensen.

Cînd este administrat pe cale parenterală produsul este absorbit foarte bine. Dato-

rită faptului că substanța este liposolubilă, absorbția orală se produce numai 50%. Se va utiliza deci calea i.v., i.a. sau i.m. Eliminarea are loc după 48 ore de la injectare în proporție de 40–45%. Din această cantitate o proporție de 8–13% se elimină prin urină sub formă de TEPA ; de aici utilizarea în neoplasmele de vezică urinară.

Nu trebuie uitat că girostanul are acțiune imuno-depresivă, de unde necesitatea efectuării testelor imunologice la diferite intervale.

Indicații terapeutice

Girostanul-agent alchilant din clasa etilamidelor — este utilizat pe cale generală sau locoregională la adult și copil în diverse boli neoplazice. Spectrul antitumoral larg pe care îl are îi dă posibilitatea unei multiple asocieri în diferite scheme de polichimioterapie sau în utilizarea în asocieri cu : chirurgia oncologică, iradierea, imunoterapia.

Noi am utilizat Girostanul la copil (ca înlocuitor al Tio-Tepa) în boala Hodgkin în administrare i.v. sau i.m. în diverse scheme de polichimioterapie din care ulterior vom da cîteva exemple.

Girostanul se poate aplica de asemenea în neoplasmul vezicii urinare (cînd procesul nu a depășit corionul), post operator, sub formă de instilații locale de 10 mg o dată pe săptămînă, diluat în ser fiziologic. Se aplică între 8 și 10 instilații.

Indicația majoră o constituie utilizarea în tumorile compacte mamare și ovariene. Ca indicații secundare girostanul se aplică în limfosarcoame — pentru care vom da o schemă de tratament, pe care am utilizat-o în repetate rînduri ; în leucemia granulocitară cronică visceralizată, în lipsa clorambucilului sau citosulfanului ; în tumorile pulmonare primitive, în metastazele pulmonare din boala Hodgkin, în metastazele S.N.C.

Iată exemplificarea utilizării girostanului de către noi prin aplicarea lui în cîteva scheme de tratament în boala Hodgkin. Schemele au fost puse la dispoziția noastră de prof. Jean Bernard de la clinica St. Louis.

Schema H.9 (nomenclator internațional)

Se recomandă în boala Hodgkin în stadiile III–IV de boală.

Tratament de atac :

Se preconizează : 6 săptămîni din următorul tratament :

- Vincristină (Vinblastină) . . . 6 mg/m²
- Girostan . . . . . 6 mg/m² (i.v.)
- Rufasomicină . . . . 140 γ/m²)
- Prednison . . . . . 40 mg/m² zilnic, per os.

ajustare 1/2, 1/2 în raport cu vîrsta și hemograma. Perfuzia se repetă o dată pe săptămînă. Dacă se obține remisiunea completă R.C. reciclajele se vor face în lunile : 3, v, 9, 12, 15 și 18 de la obținerea R.C. apoi din 6 în 6 luni.

Ele vor cuprinde aceleași medicamente ca schema de atac, dar numai pe o durată de 3 săptămîni (deci 3 perfuzii din asocierea de mai sus). Cu această schemă se dă o supraviețuire de 5 ani.

În Spitalul Caraiman girostanul a mai fost folosit în tratamentul reticulosarcomului și boala Burkit. Iată schema folosită :

Tratamentul reticulosarcomului (H 6 în nomenclator)

- Vinblastin (Vincristin) 10 mg
- Thiotepa (Girostan în utilizarea noastră)... 10 mg ajustare 1/3–1/2 în raport cu vîrsta și hemograma, i.v.
- Rufasonomicină 200
- Prednison, Natulan oral, 2—3 luni.

Perfuzia se face o dată pe săptămînă pe durată de cel mult 3 luni, Reciclajele se fac după obținerea R.C. în lunile 2, 4, 7, 11 și ele constau într-un tratament de 2 săptămîni, calcat pe tratamentul de atac.

O altă exemplificare a utilizării girostanului este schema denumită H 6/69.

Schema H 6/69

Ea se utilizează tot în boala Hodgkin stadiul III sau IV ca ultimă resursă, după alte scheme de terapie care s-au soldat cu eşec.

Tratamentul de atac (H 6/69)

- *Vinblastină (Vincristină) 10 mg/săptămînă, i.v.*
- *Girostan 10 mg/săptămînă, i.v.*
- *Prednison 1 mg/kg/corp, 15 zile pe lună.*
- *Natulan 30–60 mg/m^2, 15 zile pe lună.*

Schema se va repeta 2 luni.

Adăugăm că doza de Girostan poate fi calculată şi astfel : 0,2 mg/kilocorp/zi sau 5 mg/m^2/zi pentru primele 5 administrări. Doza de întreţinere (pentru reciclaje) este de 0,2 mg/kilocorp făcută la interval de o săptămînă sau la 10 zile dacă există o depresie medulară.

Ca doză totală se poate ajunge la 2–3 mg/kilocorp/cură/pe serie la bolnavii echilibraţi şi care sînt continuu sub control clinic, hematologic şi au bilanţ hepatic echilibrat.

Putem afirma că toleranţa la copil a girostanului a fost perfectă şi efectele sale pozitive, nete. Desigur, că neavînd la îndemînă posibilităţi de studiu fundamental, afirmaţiile noastre sînt pur clinice, dar nete. La unul din cazurile tratate s-au făcut 2 serii de polichimioterapie înainte de splenectomie.

Dintre bolnavii trataţi, 3 sînt scoşi din tratament şi 2 sînt daţi în continuare în urmărire la adulţi. La două din aceste cazuri tratamentul cu girostan a înlocuit în timp tratamentul cu Thiotepa. Acum aceştia au O.R.C. de 6 şi respectiv 8 ani.

Nu s-a observat acţiunea toxică asupra tubului digestiv, sistemului nervos cît şi al sistemului hematopoetic. S-au păstrat însă indicaţiile cu privire la bilanţul sanguin şi hepatic înainte de fiecare serie de perfuzii cu girostan.

Acțiunile vasculare ale prostaciclinei

Dr. *M. NECHIFOR* (Disciplina de Farmacologie, I.M.F. Iași),
dr. farm. *GH. DĂNILĂ* (Disciplina de Chimie Farmaceutică, I.M.F. Iași).

NOTA II

Prostaciclina (PGI_2) este un lipid biologic activ ce derivă din acidul arahidonic. Ca și prostaglandinele și tromboxanii, ia naștere din endoperoxizii intermediari și anume din PGH_2 sub influența prostaciclinsintetazei.

Principala sursă de PGI_2 o constituie endoteliul vascular ce transformă preponderent acidul arahidonic în prostaciclină. Prostaciclinsintetaza este foarte bine reprezentată la nivelul microzomilor din endoteliu.

După ce Bunting și Grzglewski au izolat prostaciclina în 1976, ei au notat-o PGX și au constatat că este un foarte puternic vasodilatator și antiagregant plachetar. Acțiunea sa antiagregantă plachetară este cea mai intensă cunoscută în natură, fiind de 30—40 ori mai intensă decît cea a adenozinei (58, 59).

Prostaciclina este mult mai puțin inactivată în pulmon decît prostaglandinele și de aceea spre deosebire de acestea care joacă aproape exclusiv rolul de hormoni locali, prostaciclina ar putea juca rolul de hormon circulant ; o parte din prostaciclina produsă în pulmon este deversată în sîngele arterial.

La om, PGI_2 în doza de 5—10 ng/kilocorp/minut administrată intravenos determină : scăderea importantă a rezistenței vasculare periferice cu circa 30% și a celei pulmonare cu 20% a presiunii arteriale sistemice sistolice și diastolice cu circa 20%, frecvența cardiacă crește moderat. Debitul cardiac și presiunea din atriul drept nu sînt modificate la dozele amintite.

În doze mici (10^{-8} g/kilocorp/minut, intravenos) duce la creșterea fluxului sanguin hepatic, scade rezistența vasculară splanhnică (16) și relaxează musculatura netedă a vaselor coronare.

Numeroși autori au adus date ce arată că PGI_2 se sintetizează la nivel renal și joacă rol important în reglarea debitului circulator renal. Prostaciclina crește fluxul sanguin renal și modifică nesemnificativ filtrarea glomerulară (61, 81, 69). Eliminarea renală de K^+ crește după PGI_2, iar cea de sodiu este variabilă ; efectul diuretic se datorește mai mult acțiunii asupra tubilor renali decît celei vasodilatatoare (69).

PGI_2 stimulează sinteza de renină și activitatea reninei plasmatice (21, 31). După perfuzia intrarenală de PGI_2 crește concentrația angiotensinei II plasmatice.

Asupra venelor ovariene are efect bifazic. La concentrații mici diminuă tonusul iar la concentrații mai mari tonusul este ușor crescut și se induc cicluri de contracții. Fentolamina — alfa-blocant — reduce influența stimulantă a PGI_2 asupra venelor uterine ceea ce pune problema unei posibile acțiuni la nivelul receptorilor alfa-adrenergici din aceste vene.

Efectul deprimant asupra tonusului venos ovarian produs de doze mici de PGI_2 nu este influențat de substanțele alfa sau beta blocante. S-ar putea ca ac-

țiunea PGI_2 la acest nivel să aibă rol fiziologic la femei (mai ales în momentele de dominație estrogenică pentru reglarea fluxului venos ovarian și determinarea contracțiilor venelor ovariene legate de mecanismul de contracurent existent între venele și arterele ovariene la unele mamifere (41) și afirmat și la femeie (6).

Asupra patului vascular mezenteric are o acțiune vasodilatatoare. Prostaciclina inhibă răspunsurile presoare mezenterice și renale la stimularea nervoasă și la hormonii vasopresori (27, 49). Ea este degradată în 6-ceto-PGF_1 alfa, substanță care acționează în același sens cu PGI_2, dar care are acțiune mult mai slabă (50).

PGI_2 și 6-ceto-PGF_1 alfa sînt supuse acțiunii unei enzime numite 9-hidroxiprostaglandin-dehidrogenaza (identificată în cîteva țesuturi, dintre care ficatul pare a fi cel mai bogat) cu formarea altui metabolit al PGI_2 și anume 6-ceto-PGE_1.

6-ceto-PGE_1 scade rezistența vasculară periferică, inhibă agregarea plachetară și relaxează arterele renale (70, 48).

O perfuzie cu 6-ceto-PGE_1 în doza de µ g/minut reduce mult răspunsul contractil al mezentericii superioare la noradrenalină și angiotensina II. Amplitudinea acțiunii inhibitoare a acestui metabolit față de factorii presori se apropie de cea a PGI_2.

Acțiunea vasodilatatoare a 6-ceto-PGE_1 se apropie de cea a PGE_1 și PGI_2 pe patul vascular intestinal, pe cînd 6-ceto-PGF_1 alfa are acțiune vasodilatoare nesemnificativă (48).

S-a demonstrat că acidul 15-hidroperoxiarahidonic (15-HPAA) — un alt metabolit al acidului arahidonic — inhibă formarea de prostaciclină de către microzomii din peretele arterial. Peretele vascular, microzomii endoteliului vascular produc PGI_2 nu numai din acidul arahidonic din celulele endoteliului dar și din endoperoxizii intermediari eliberați în circulația sanguină de plachete (28, 59).

PGI_2 determină stimularea adenilatciclazei plachetare și creșterea sintezei de AMP-ciclic plachetar. Efectul său este mai puternic și mai îndelungat decît al PGE_1 sau PGD_2, PGI_2 și PGE_1 cresc activitatea adenilatciclazei plachetare acționînd asupra unui singur receptor deosebit de receptorul pentru PGO_2. Unii autori consideră că de fapt receptorul este cel al PGI_2 și pe el acționează ca agonist cu o constantă de afinitate mai redusă PGE_1.

Dozele PGI_2 de circa 650 ng/kg/minut i.v. duc la inhibarea completă a agregării plachetare (2). Prostaciclina însă produce vasodilatație arteriolară la om chiar în doze mult mai mici (2—5 ng/min /kilocorp). Congestia facială la om se obține la doze i.v. de 4 ng/kilocorp/min (28).

Beta-tromboglobulina (β-TG) diminuează formarea de PGI_2 în endoteliul vascular (30).

Incubarea celulelor din endoteliul vascular cu indometacin 14 uM sau trombipromină (inhibitor de prostaciclinsintetază) 500 µM duce la obținerea capacității celulare endoteliale de a produce PGI_2 și de a inhiba agregarea plachetară.

Și alți factori par a fi implicați în reglarea producerii endoteliale de PGI_2. MacIntyre și colab. (33) au identificat în plasmă un factor ce stimulează producerea de PGI_2 de celulele endoteliului aortei (52). Weksler și colab. (94) au arătat că trombina, tripsina și ionoforii de calciu stimulează producerea de PGI_2.

Albuminele stabilizează prostaciclina și prelungesc acțiunea sa angiagregantă plachetară (97). Acest fapt concordă cu observațiile lui Jorgensen și colab.

(36) şi Borda şi colab. (8) care arată că plasma sanguină prelungeşte acţiunea antiagregantă plachetară a PGI_2 (8, 36) şi transformă prostaciclina într-o substanţă cu proprietăţi antiagregante plachetare, dar mult mai stabilă (22).

Metabolizarea prostaciclinei plasmatice legate de albumine este mult mai lentă, ceea ce-i conferă posibilitatea de a se manifesta ca hormon circulant (57).

La concentraţii superioare celor din plasmă, acizii palmitic şi stearic deplasează PGI_2 de pe albumine, mărindu-i metabolizarea ; că acesta ar putea fi unul dintre modurile în care excesul de grăsimi saturate poate duce la ateroscleroză.

Lipoproteinele plasmatice cu densitate mică (PLDL) reduc sinteza endotelială de PGI_2 (66), sugerînd implicarea acestor lipoproteine în patogenia aterosclerozei.

Prin scăderea sintezei de PGI_2 se rupe echilibrul TxA_2/PGI_2, raport care guvernează agregarea plachetară. Hiperagregarea duce la formarea de microtrombi şi la adezivitate crescută a plachetelor de peretele vascular, aspect implicat şi el în apariţia aterosclerozei.

În sprijinul ipotezei implicării PGI_2 în protecţia endoteliului vascular împotriva ateromatozei vin şi observaţiile că la nivelul plăcilor de aterom sinteza de PGI_2 este mult mai scăzută decît în endoteliul normal precum şi faptul că endoteliul venelor umane (care nu fac ateromatoză) produc de 6—8 ori mai multă prostaciclină decît arterele (care fac boala atît de frecvent).

Prostaciclina este unul dintre cei mai activi stimulanţi ai activităţii reninei plasmatice. Administrată i.v. la voluntari sănătoşi a indus creşterea semnificativă a activităţii reninei plasmatice, care nu este mediată de activarea sistemului kalikreinic.

Prostaciclina şi probabil şi unii metaboliţi ai ei sînt principalii autacoizi lipidici ce influenţează excreţia de sodiu şi apă. În administrarea intraarterială PGI_2 este de circa 10 ori mai activă decît PGE_2 în stimularea activităţii reninei plasmatice (25). Stimularea activităţii reninice de 6-ceto-PGE_1 este mai îndelungată decît cea a PGI_2 (54).

La bolnavii cu diabet zaharat scade producerea vasculară de PGI_2, ceea ce contribuie decisiv la frecvenţa crescută a proceselor trombotice la pacienţii cu această boală.

Prostaciclina circulantă scade la pacienţii cu retinopatie diabetică.

În arteriopatia diabetică se constată scăderea sintezei vasculare de PGI_2 (85).

Sensibilitatea plachetelor la pacienţii cu arteriopatie obstructivă periferică la administrarea de PGI_2 este scăzută.

În sindroamele de insuficienţă placentară scade sinteza de PGI_2. În sîngele nou născuţilor din sarcini complicate cu insuficienţă placentară nivelul prostaciclinei este mai scăzut (87).

Deficienţe în producerea placentară şi uterină de PGI_2 sînt incriminate în patogenia preeclampsiei şi eclampsiei (74, 72, 13). Scăderea sintezei de PGI_2 scade perfuzia sanguină placentară şi joacă rol important în ischemia placentară. În acelaşi timp se perturbă echilibrul dintre TxA_2 şi PGI_2 în favoarea primului şi apare hiperagregare plachetară.

PGI_2 este probabil implicată în sîngerările ce apar în insuficienţa renală. La pacienţii uremici sinteza de PGI_2 este crescută, probabil ca efort al organismului de a restabili homeostazia renală crescînd debitul sanguin renal. În microangiopatia trombotică şi în purpura trombotică trombocitopenică s-a constatat o deficienţă de sinteză a prostaciclinei (73).

Hipotensiunea arterială constituţională are drept substrat producerea crescută de PGI_2 de către pereţii vasculari. Capătă astfel suport biochimic afirmaţia vechilor clinicieni conform căreia „hipotensiunea arterială reprezintă un brevet de viaţă lungă", viaţa lungă fiind datorată absenţei ateromatozei şi a HTA cu complicaţiile sale.

Implicaţiile în homeostazia circulatorie a PGI_2 sînt şi mai complexe dacă ţinem cont că angiotensinele II şi I determină eliberare vasculară de PGI_2 (15).

Apariţia unui grad de tahifilaxie la administrarea vasculară repetată de angiotensină II are cea mai bună explicaţie în efectul vasodilatator al PGI_2 ce se eliberează după prima administrare a angiotensinei II. Perfuzia cu indometacin aboleşte eliberarea de PGI_2 sub influenţa angiotensinelor I şi II.

Stimularea receptorilor pentru angiotensina II este obligatorie pentru sinteza şi eliberarea de PGI_2 de către acest polipeptid, deoarece antagoniştii competitivi ai angiotensinei la nivel de receptori suprimă stimularea sintezei vasculare de angiotensină II. Angiotensina I pare a avea 20% din potenţa angiotensinei II în eliberarea vasculară de PGI_2.

La nivelul focarului inflamator PGI_2 este un factor important în creşterea permeabilităţii vasculare. În mod experimental o singură administrare de PGI_2 într-un granulom inflamator creşte permeabilitatea vasculară de 2,5 ori (62). Rolul PGI_2 în inflamaţia cronică ar fi tot atît de important dacă nu chiar mai important decît în inflamaţia acută.

Utilizările terapeutice ale PGI_2 devin tot mai numeroase odată cu aprofundarea rolurilor ei fiziologice şi implicaţiilor sale patogenice. Costul încă ridicat al prostaciclinei şi analogilor ei sintetici constituie încă o frînă în extinderea unor aplicaţii terapeutice. Dintre aceste efecte terapeutice utile menţionăm unele.

Prostaciclina s-a dovedit superioară heparinei la bolnavii ce au nevoie de hemodializă.

La bolnavii cu hemodialize repetate sinteza endogenă de PGI_2 este crescută. În timpul hemodializei, în contact cu suprafeţe străine plachetele formează microagregate care duc la creşterea sintezei de prostaciclină mai ales la nivel pulmonar (47). Observarea acestui fenomen vine în sprijinul ideii că prostaciclina este în mod fiziologic principalul factor antitrombotic din organism, orice apariţie de microagregate plachetare ducînd la exacerbarea sintezei de PGI_2.

PGI_2 inhibă adezivitatea leucocitelor la suprafeţe artificiale utilizate în hemodialize cum este Cuprophanul.

Se obţin rezultate bune prin administrarea de PGI_2 în scopul prezervării plachetelor ce se distrug sau se agregă în timpul tehnicilor de circulaţie extracorporeală. Acest fapt concordă cu observaţia că stimularea activităţii adenilatciclazei plachetare reduce interacţiunea plachetelor cu suprafeţe artificiale.

PGI_2 este terapeutica cea mai eficientă şi raţională în purpura trombotică trombocitopenică, cu atît mai mult cu cît deficienţa de sinteză a PGI_2 în această boală a fost demonstrată (51).

Terapia antitrombotică este unul dintre domeniile în care PGI_2 — substanţă puternic antiagregantă plachetară şi vasodilatatoare — are un viitor destul de conturat.

Zygulska-Machi şi colab. (91) arată posibilitatea de folosire a PGI_2 în terapia trombozei venei retiniene. Perfuzia cu prostaciclină previne apariţia de tromboze coronariene experimentale prin stimulări electrice repetate (91, 1).

PGI_2 este capabilă să protejeze miocardul faţă de ischemia acută şi se reco-

mandă astfel ca un medicament esențial în prevenirea și tratamentul infarctului de miocard.

PGI_2 previne în mare măsură leziunile din infarctul de miocard indus experimental și reduce eliberarea de catecolamine și agregarea plachetară în zona afectată, reduce eliberarea de enzime lizozomale sub influența ischemiei.

Unul dintre mecanismele principale de acțiune antianginoasă a nitroglicerinei este stimularea sintezei vasculare de PGI_2 simultan cu reducerea sintezei de TxA_2 (79). De aici afirmația unor autori de a considera PGI_2 un adevărat hormon antiterosclerotic și antitrombotic.

Acțiunea antiagregantă și ușor vasodilatatoare a dipiridamolului se datorește stimulării sintezei de PGI_2 (alături și de o acțiune proprie de inhibare a fosfodisterazei plachetare, pe care prostaciclina nu o are) (92, 56).

PGI_2 inhibă formarea de peroxizi lipidici al căror rol în apariția și dezvoltarea aterosclerozei este tot mai afirmat în ultimul timp și parțial demonstrat (32, 26).

S-au obținut rezultate favorabile prin administrarea de PGI_2 în perfuzie la bolnavii cu ateroscleroză obliterantă la membrele inferioare în stadii avansate ale bolii.

Defibrotidul (polideoxiribonucleotid) este o substanță cu acțiune antitrombotică notabilă. El are efect profibrinolitic eliberînd la nivel vascular un activator al plasminogenului (53, 65, 63) și scade concentrația sanguină a unor inhibitori ai plasminei (63). Și această substanță își datorează o parte din acțiune stimulării sintezei de PGI_2.

Ciclooxigenaza peretelui vascular este mai puțin sensibilă la acțiunea aspirinei decît cea din plachete. De aceea dozele mici de aspirină inhibă sinteza de tromboxani din plachete și nu afectează sinteza vasculară de PGI_2, deplasînd echilibrul TxA_2/PGI_2 în favoarea prostaciclinei și avînd astfel efect de diminuare a agregării plachetare (60, 40).

Acțiunea vasodilatatoare la nivelul mucoasei gastrice (95) asociată cu efectul de reducere a secreției de acid și cu cel antitrombotic face ca unii derivați de prostaciclină să aibă perspective în terapia ulcerului gastroduodenal. PGI_2 reduce aritmiile experimentale provocate cu aconitină (55) și are în general efecte benefice față de aritmiile din infarctul de miocard (42). Unii autori susțin că efectul antiaritmic al PGI_2 este superior celui al prostaglandinelor E.

Derivații sintetici de PGI_2 sînt considerați unanim de viitor în terapia anginei pectorale.

Lefer și colab. (46) arată că PGI_2 i.v. are efect terapeutic salutar în șocul endotoxinic atît prin efectul vasodilatator și de ameliorare a circulației arteriolo-capilare cît și prin stabilizarea membranei lizozomale și reducerea eliberării de enzime proteolitice. PGI_2 prelungește supraviețuirea în șocul traumatic (45). Reducerea tonusului simpatic (38) și creșterea debitului cardiac (43) sînt alte efecte favorabile ce indică PGI_2 în terapia șocului.

La încercarea de a pune la punct compuși greu biodegradabili și eficienți utilizați în terapeutică s-au sintetizat un număr mare de analogi prostaciclinici. Mulți dintre aceștia au activitate biologică considerabil mai scăzută, dar viața medie plasmatică mult mai lungă decît PGI_2.

Auremiya și colab. (80) au obținut în 1984 carbaciclina și oxacarbacilina, analogi prostaciclinici cu remarcabilă acțiune de inhibare a agregării plachetare induse de diverse substanțe (exemplu de colagen).

Foarte stabil s-a dovedit analogul prostaciclinic ZK 36374 (80, 78), care structural este un derivat carbaciclinic. Acesta inhibă agregarea plachetară indusă de ADP, colagen şi trombină şi are şi acţiune de dezagregare a plachetelor deja agregate, fiind echipotent cu PGI_2 ca acţiune antitrombotică. Acestui analog i se întrevede un viitor terapeutic.

Un derivat al carbocilinei este eficient în inhibarea agregării plachetare chiar în administrare orală (39, 1). Acidorezistenţa simplifică mult terapeutica, uşurează utilizarea de către bolnavi a acestor derivaţi prostaciclinici.

Nivelul actual al cunoştinţelor despre implicaţiile normale şi patologice ale prostaciclinei, ne permite să afirmăm că acest lipid biologic activ se numără printre medicaţia de perspectivă în afecţiuni cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAIKAN P. G., LAU L. C., TAI M. Y., KARIM S. M. M. — Prostaglandins, Leukotien Med., 1983, vol. 10, p. 53.
2. ADELMAN B., STEMERMAN M. B., MENDELL D., HANDIN R. I. — Blood, 1981, vol. 58, p. 198.
3. AMEMIYA S., KOJIMA K., SAKAI K. — Chem. Pharm. Bull., 1984, vol. 32, p. 805.
4. ARMSTRONG J. M., CHAPPLE D. J., DUSTING G. J., HUGHES R., MONCADA S., VANE J. R. — Brit. Pharmacol., 1077, vol 61, p. 1368.
5. AN T. L. S., COLLINS G. A., WALKER M. J. A. — Prostaglandins, 1979, vol. 18, p. 707.
6. BENDZ A. — Prostaglandins, 1977, vol. 13, p. 355.
7. BORDA E. S., AGOSTINI M. C., STERIN-SPEZIALE N., GIMENO M. F., GIMENO A. L. — Prostaglandins, 1979, vol. 18, p. 829.
8. BORDA F., LAZZARI M., GIMENO M., GIMENO A. — Prostaglandins, 1980, vol. 10, p. 899.
9. GHUANG H. Y. K., MIHAMMAD S. F., MASON R.G. — Thromb. Res., 1980, vol. 19, p. 1.
10. COCCHETTO D. M., COCK L., CATO A. E., NIEDEL J. E. — Seminars Thromb. Hemostasis, 1981, vol. III, p. 43.
11. COPPE D., WONDERS T., SNIDER M., SALZMAN E. W. — In „Prostaglandins" edited by J. R. Vane and S. Berstrom, Raven Press, New York, 1979, p. 371.
12. DOWNING I., SHEPHERD G. L., LEWIS P. J. — Lancet, 1980, vol. II, p. 1374.
13. DOLLERY C. T., FRIEDMAN L. A., HENSBY C. N., KOHNER E., LEWIS P. J., PORTA M., WELESTER J. — Lancet, 1979, vol. II, p. 1356.
14. DUSTING G. J., MONCADA S., VANE J. R. — Prostaglandins, 1977, vol. 13, p. 3.
15. DUSTING G. J., MULLINS E. M., NOLAN R. D. — Eur. J. Pharmacol., 1981, vol. 70, p. 129.
16. ECHTENKAMP S. F., DAVIS J. O., FREEMAN R. H., DIETZ J. R., VILLARREAL D. — Am. J. Physiol., 1982, vol. 243, p. H 584.
17. FITZGERALD G. A., FRIEDMAN L. A., MIZAMON I., O'GRADY J., LEWIS P. J. — Life Sci., 1979, vol. 25, p. 665.
18. FITZGERALD G. A., HOSSMANN V., HUMMERICH W., KONRADS A. — Prostaglandins Med., 1980, vol. 5, p. 445.
19. FITZGERALD G. A., ROBERTS L. J. II, MAAS D., BRASH A. R., OATES J.A. — In „Clinical Pharmacology of Prostacyclin" (Edited by Lewis P. J., O'GRANDY J), Raven Press, New York, 1981, p. 81.
20. GANDOLFI C. A., CESERANI R. — In „Prostaglandins and Cardiovascular Disease" edited by Ruth Johnsson Hegyeli, Raven Press, New York, 1981, p. 183.
21. GERBER J. F., BRANCH R. A., NIES A. S., GERKENS J. F., SHAND D. G., HOLLIFIELD J., OATES J. A. — Prostaglandins, 1978, vol. 15, p.81.
22. GIMENO M., STERIN-BORDA L., BORDA E., LAZZARI M. — Prostaglandins, 1980, vol. 19, p. 899.
23. GORMAN R. R., HOPKINS N. K. — Prostaglandins, 1980, vol. 19, p. 1.

24. GRYGLEWSKI R. J., KORBUT R., OCETKIEWICZ A. — Nature, 1978, vol. 273, p. 765.
25. GULLNER H. G., SMITH J. B., BANTTER F. G. — Austr. Fourth Intern. Prostaglandin Conference, 1979, vol. 4, p. 44.
26. HARLAND W. A., GILBERT J. D., STEEL G., BROOKS C. J. V. N. — Atherosclerosis, 1971, vol. 13, p. 239.
27. HEDQVIST P. — Prostaglandins, 1979, vol. 17, p. 249.
28. HIGGS E. A., MONCADA S. — Gen. Pharmac., 1983, vol. 14, p. 7.
29. HILL T. W. K., MONCADA S., VANE J. R. — 7 th International Congress of Pharmacology, Paris, 1978, abstracts p. 343.
30. HOPE W., MARTIN T. J., CHESTERMAN C. N., MORGAN F. J. — Nature, 1979, vol. 282, p. 210.
31. IMANISHI M., ABE Y., OKAHARA T., YOKIMURA T., YAMAMOTO K. — Jpn. Circ. J., 1980, vol. 44, p. 875.
32. IWAKAMI M. — Nagoya J. Med. Sci., 1965, vol. 28, p. 50.
33. JOHNSON M., HARRISON H. E., RAFTERY A. T., ELDER M. P. — Lancet, 1979, vol. 1, p. 25.
34. AYER D. E., NIDY E. G., THOMPSON J. L., AXEN U., AIKEN J. W., GORMAN R. P., NISHIZAWA E. E., AIKEN J. W. — In „Pristacyclin", edited by J. R. Vane, S. Bergstrom, Raven Press, New York, 1979, p. 17.
35. JOHNSON R. A., NIDY E. G. — In „Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of the Prostanoids", edited by S. M. Roberts, F. Scheinmann, Pergamon Press, London, 1979, p. 274.
36. JORGENSEN K., STOFFERSEN E., DYERBERG J. — Lancet, 1979, vol. I, p. 1325.
37. KADOWITZ P. J., CHAPNIK B. M., FEIGEN I. P. — J. Appl. Physiol., 1978, vol. 45, p. 408.
38. KALEY G. — In „Prostaglandins and microcirculatory function", editor Kaley G., Raven Press, New York, 1980, p. 124.
39. KARIM S. M. M., ADAIKAN P. G., LAU L. C., TAI M. Y. — Prostaglandins, Med., 1981, vol. 6, p. 521.
40. KORBUT R., MONCADA S. — Thromb. Res., 1978, vol. 13, p. 489.
41. LAMOND D. R., DROST M. — Prostaglandins, 1973, vol. 3, p. 691.
42. LAWRENCE T., KELLINER G., JURKIEWICA N. — Fed. Proc., 1978, vol. 37, p. 730.
43. LEFER A. M., OGLETREE M. L., SMITH J. B., SILVER M. J., NICOLAOU K. C., BARNETTE, W. E., GASIC G. P., — Science, 1978, vol. 200, p. 52
44. LEFER A. M., SOLLOTT S. J., GALVIN M. J., — Prostaglandins, 1979, vol. 17, p. 761.
45. LEFER A. M., TABAS J., SMITH III E. F. — Pharmacology, 1980, vol. 21, p. 206.
46. LEITHNER C., SINZINGER H., STUMMVOLL H. K., KLEIN K., SILBERBAUER K., PESKAR B. A. — Prostaglandins Med., 1980, vol. 5, p. 425.
47. LIPPTON H. L., CHAPNICK B. M., HZMAN A. L., KADOWITZ P. J. — Prostaglandins, 1980, vol. 19, p. 299.
48. LIPPTON H. L., CHAPNICK B. M., HZMAN A. L., KADOWITZ P. J. — Arch. Int. Pharmacodyn., 1979, vol. 241, p. 214.
49. LIPPTON H. L., PAUSTIAN P. W., MELLION B. T., NELSON P. K., FEIGEN L. P., CHAPNICK B. M., HZMAN A. L., KADOWITZ P. J. — Arch. Int. Pharmacodyn, 1979, vol. 241, p. 121.
50. MACHIN S. J., DEFREYN G., CHAMONE D.A.F., VERMYLEN J. — Lancet, 1980, vol. I, p. 661.
51. MacINTYRE D. E., PEARSON J. D., GORDON J. L. — Nature, 1978, vol. 271, p. 549.
52. MANTOVANI M., PRINO G., PESCADOR R. — In „Adv. in coagulation, fibrinolysis, platelet agregation and atherosclerosis", Symposium Proceedings (Palermo, 1976), editor A. Strano, p. 274.
53. McGIFF J. C., SPOKAS E. G., WONG P.Y.K. — Brit. J. Pharmac., 1982, vol. 75, p. 137.
54 MEST H. J., FORSTER W. — Acta Biol. Med. Ger., 1978, vol. 37, p. 827.
55. MONCADA S., KORBUT R. — Lancet, 1978, vol. 1, p. 1286.
56. MONCADA S., KORBUT R., BUNTING S., VANE J. R., — Nature, 1978, vol. 273, p. 767.
57. MONCADA S., VANE J. R. — In „Biochemical Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes" edited by N. Kharash, J. Fried, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977, p. 155.
58. MONCADA S., VANE J. R., — Pharmacol. Rev., 1979, vol. 30, p. 293.
59. MONCADA S., VANE J. R. — In „Prostacyclin", edited by J. R. Vane, S. Bergstrom, Raven Press, New York, 1979, p. 5.
60. MONCADA S., VANE J. R. — In „Prostaglandin and Thromboxane Res.", edited by B. Samuellsson, P. R. Ramwell, R. Paoletti, New York, Raven Press, 1980, p. 43, vol. 6.

61. MUROTA S. I., CHANG W. C., TSURUFUZI S., MORITA I. — In „Adv. In Inflammation Res.", vol. 1, edited by G. Weissmann, Raven Press, New York, 1979, p. 439.
62. MUSSONI L., EVOLVI C., DONATI M. B. — 5° Congresso Nationale Societa Italiana per la Studio dell' Ermostasi e del la Trombosi, Vincenza, 1978, abstract.
63. NIADA R., MANTOVANI M., PRINO G., PESCADOR R., PORTA R. — Pharmacol. Res. Commun., 1982, vol. 14, p. 949.
64. NIADA R., MANTOVANI M., PRINO G., PESCADOR R., BERTI F., OMINI C., FOLCO G. C.— Thromb. Res., 1981, vol. 23, p. 233.
65. NORDOY A., SVENSSON B., WIEBE D., HOAK J. — Circulation Res., 1978, vol. 43, p. 528.
66. OGLETREE M. L., LEFER A. M., SMITH J. B., NICOLAOU K. C. — Eur. J. Pharmacol., 1979, vol. 56, p. 95.
67. PACE-ASCIAK C. R., CARRARA M. C., RANGARAJ G., NICOLAOU K. C. — Prostaglandins, 1978, vol. 15, p. 1005.
68. PAWLIK W. N., JACOBSON E. D., BANKS R. O., — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1980, vol. 163, p. 344.
69. QUILLEY C. P., WONG P. Y., McGIFF J. C. — Eur. J. Pharmacol, 1979, vol. 57, p. 273.
70. REMUZZI G., MARCHESI D., CAVENAGHI A. E., LIVIO M., DONATI M. B., De GAETANO G., MECCA G. — Clinical Nephrology, 1979, vol. 12, p. 127.
71. REMUZZI G., MARCHESI D., MECCA G. — Lancet, 1980, vol. II, p. 310.
72. REMUZZI G., MARCHESI D., MISIANI R., MECCA G., De GAETANO G., DONATI M. B. — Thromb. Res., 1979, vol. 16, p. 517.
73. RODZENTA A., THOMSON J. M., POLLER L. — Lancet, 1980, vol. II, p. 650.
74. SALZMAN E. W., LINDON J., BRIER D. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1979, vol. 283, p. 114.
75. SAMIABADI A. R., LOWE G. D. O., BELCH J. J., FORBES C. D., PRENTICE C. R. M., BARBENEL J. C. — Thromb. Res., 1983, vol. 50, p. 718.
76. SCHROR K., GRODZINSKA L., DARINS H. — Thromb. Res., 1981, vol. 21, p. 175.
77. SCHROR K., DARINS H., MATZKY R., OHLENDORF R. — Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1981, vol. 316, p. 252.
78. SCHROR K., GRODZINSKA L., DARINS H. — Thromb. Res., 1981, vol. 23, p. 59.
79. SCHROR K., OHLENDORF R., DARIUS H. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1981, vol. 219, p. 243.
80. SEYMOUR A. A., DAVIES J. O., FREEMAN R. H., DeFOREST J. M., ROWE B. N., WILLIAMS G. M. — Am J. Physiol., 1979, vol. 237, p. 1285.
81. SILBERBAUER K., CLOPATH P., SINZINGER H., SCHERNTHANER G. — Artery, 1980, vol. 8, p. 30.
82. SILBERBAUER K., SCHERNTHANER G., SINZINGER H., PIZA-KATZER H., WINTER M. — N. Engl. J. Med., 1979, vol. 300, p. 366.
83. SINZINGER H., CLOPATH P., SILBERBAUER K., AERSWALD W. — Atherosclerosis, 1979, vol. 34, p. 345.
84. SINZINGER H., KALIMAN J., KLEIN K., SILBERBAUER K. — In „Diet and Drugs in Atherosclerosis" edited by G. Noseda, B. Lewis and R. Paoletti.
85. SINZINGER H., SILBERBAUER K., HORSCH A. K., GALL A. — Prostaglandins, 1981, vol. 21, p. 29.
86. STUART M. J., SUNDERJI S. G., YAMBO T., CLARK D. A., ALLEN J. B., ALRAD H. — Lancet, 1981, vol. I, p. 1126.
87. SZCZEKLIK A., GRYGLEWSKI R. J., NIZANKOWSKI R., SKAWINSKI S., GLUSKO P., KORBUT R. — Thromb. Res., 1980, vol. 19, p. 191.
88. SZCZEKLIK A., NIZANKOWSKI S., SKAWISKI S., SZCZEKLIK J., GLUSKO P., GRYGLEWSKI R. J. — Lancet, 1979, vol. I, p. 1111.
89. SZCZEKLIK J., SZCZEKLIK A., NIZANKOWSKI R. — Brit. Heart J., 1980, vol. 44, p. 254.
90. UBATUBA F. B., MONCADA S., VANE J. R. — Thromb. Haemostasis, 1979, vol. 41, p. 425.
91. VANE J. R., MONCADA S. — Acta Med. Scand., 1980, vol. 642, suppl. 11.
92. WATKINS W. D., PETERSON M. B., CRONE R. K., SHANNON D. C., LEVINE L — Lancet, 1980, vol. I, p. 1083.
93. WEKSLER B. B., LEY C. W., JAFFE E. W. — J. Clin. Invest., 1978, vol. 62, p. 923.
94. WHITTLE B. J. R., BOUGHTON-SMITH N. K., MONCADA S., VANE J. R. — Prostaglandins, 1978, vol. 15, p. 955.
95. WONG P. Y. K., MALIK K. U., McGIFF J. C., SUN F. F. — Fed. Proc., 1979, vol. 38, p. 277.
96. WYNALDA M. A., FITZPATRICK F. A. — Prostaglandins, 1980, vol. 20, p. 853.
97. ZUSMAN R. M., RUBIN R. H., CATO A. F., COCCHETO D. M., CROW J. W., TOLKOW-RUBIN N. — New Engl. J. Med., 1981, vol. 304, p. 934.



valoarea terapeutică a stricninei în patologia sistemului nervos central și periferic.

E. NEMȚEANU, C. D. POPESCU, IRINA CIOLAN,
VIORICA MIHAILOVICI

Stricnina este un stimulator al sistemului nervos central, în special la nivel medular și bulbar. În doze mari ea determină convulsii ce sînt totdeauna reflexe, consecință a stimulării exterioare, de tip auditiv, tactil etc. Locul de acțiune al alcaloidului este corpul celular pe care îl influențează prin : scăderea pragului de excitabilitate ; menținerea excitabilității chiar în condițiile stimulării repetitive ; creșterea perioadei de hiperexcitabilitate ce urmează unei stimulări nervoase.

Studii de dată mai recentă par a dovedi că efectul de creștere al excitabilității neuronale se datorește intervenției la nivelul inhibiției postsinaptice ; exemplul cel mai ilustrativ este furnizat de blocarea prin stricnină a celulelor Renshaw ce conduce la suprimarea efectului inhibitor al circuitului Renshaw, ce are drept consecințe excitabilitatea crescută a neuronilor alfa din coarnele anterioare.

Efectul asupra nervilor periferici și a musculaturii striate este indirect, în strînsă relație cu creșterea excitabilității pericarionale a motoneuronilor. Prin administrare de stricnină crește excitabilitatea scoarței cerebrale cu funcție senzitivă și senzorială, îmbunătățind recepția și ascuțind simțurile.

În practică se folosește sulfatul de stricnină, care se prezintă în fiole de 1 ml soluție de 1‰, 2‰, 3‰ și 4‰. Stricnina se absoarbe foarte repede și este acumulată și inactivă în ficat. Aproximativ 20% se elimină ca atare prin urină ; administrarea îndelungată poate duce la stocare în organism. Efectele toxice apar după 20—30 mg, dar există persoane sensibile ce pot reacționa defavorabil și la doze mult mai mici, ceea ce impune repede și este acumulată și inactivată în ficat. Aproximativ 20% se elimină ca atare prin urină ; administrarea îndelungată poate duce la stocare în organism. Efectele toxice apar după 20—30 mg, dar există persoane sensibile ce pot reacționa defavorabil și la doze mult mai mici, ceea ce impune în practică să se utilizeze doze mici crescute progresiv pînă la maximum 8—10 mg pe 24 de ore. Limita superioară a dozei este indicată de apariția senzației de contractură a maseterului (trismus).

Unii cercetători sînt extrem de reținuți în privința eficacității reale a stricninei, în dozele cu care se lucrează în mod uzual la om, apreciind că acest drog se bucură de o încredere neîndreptățită.

În decurs de 3 ani (1980—1983) am folosit sulfatul de stricnină în 359 cazuri, dintre care la 163 de bolnavi, pentru diferite afecțiuni ale nervilor periferici (41 polineuropatii, 28 poliradiculonevrite sau mielopoliradiculonevrite) iar restul de 94 bolnavi prezentau fie afecțiuni ale unui singur nerv periferic (radial în 33 cazuri, popliteu extern în 10 cazuri, sciatic în 5 cazuri, cubital în 8 cazuri, median în 4 cazuri etc.), fie afecțiuni ale plexului brahial în 23 cazuri și ale plexului lombosacrat în 10 cazuri. Este de remarcat faptul că afectarea nervilor radial, sciatic popliteu extern și a nervului sciatic a apărut numai la bărbați, iar interesarea plexului brahial a fost net predominantă, de asemenea, la bărbați.

Pentru pareze de nervi cranieni, stricnina a fost utilizată în 19 cazuri (5,64%), respectiv în toate afectările acestor nervi, cu excepția nervului facial pentru care nu s-a utilizat, întrucît administrarea de stricnină are proasta reputație de a favoriza apariția hemispasmului postparalitic.

În afecțiuni ale sistemului nervos central, stricnina a fost utilizată la 123 bolnavi (36,50%) în special în bolile în care era o interesare a neuronului motor central uni- sau bilateral tradusă prin deficit motor flasc sau sindrom pseudobulbar.

Celelalte afecțiuni (37 cazuri — 9,49%) la care s-a folosit acest medicament au aparținut fie bolilor musculare (18 cazuri), fie au fost sindroame neurastenice cu o mare astenie fizică și psihică, sau cu tulburări de dinamică sexuală (14 cazuri).

Administrarea sulfatului de stricnină s-a realizat numai în injecții subcutanate, cu doze inițiale de 2 mg pe zi, ce au fost crescute treptat la 4 mg și mai rar la 6—8 mg pe zi. Durata de administrare a variat între 5 zile și 40 de zile, cu o medie de 21 de zile. Limitele de vîrstă ale bolnavilor au mers de la 6 ani la 81 ani. Pe parcursul administrării medicamentului, nu s-a înregistrat nici un incident sau reacție adversă.

Deși aprecierea obiectivă a eficacității medicamentului este greu de realizat întrucît efectul este cumulativ, iar medicația s-a constituit în toate cazurile într-un complex terapeutic, ceea ce a împiedicat posibilitatea de a separa meritul efectului benefic al unei anumite substanțe, există cîteva elemente care pledează în favoarea utilității lui în afara efectului placebo ; îmbunătățirea vorbirii și deglutiției la bolnavii pseudobulbari ; creșterea posibilităților motorii în cazurile de afectare parțială a nervilor periferici ; scăderea senzației de oboseală la suprasolicitări intelectuale și la cei cu anumite forme de sindrom neurastenic.

De asemenea, folosirea stricninei în stadiul flasco-spasmodic al unui deficit piramidal de tip hemiplegic sau paraplegic, în care prima componentă este precumpănitoare, se dovedește utilă pentru bolnav, întrucît îi favorizează posibilitatea reluării mersului, constituind un cîștig evident, în ciuda anatemei clasice care contraindica stricnina ori de cîte ori existau semne piramidale.

În schimb, utilizarea sulfatului de stricnină în tulburări sfincteriene, pareze intestinale, enurezis sau tulburări accentuate de dinamica sexuală, nu traduce nici o urmă de eficacitate, nejustificînd administrarea în asemenea situații.

BIBLIOGRAFIE

Dobrescu D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981.
Goodman L. S., Gilman A. — The pharmacological basis of therapeutics, Fifth edition, MACMILLAN Publishing Co. Inc., New, York, 1975.
Lebeau P. — Traité de pharmacie chimique. Tome IV. Ed. Masson, Paris, 1956.
Paris R. R., Moyse H. — Précis de matière médicale. Tome III. Ed. Masson, Paris, 1971.
Rosenberg R. N. — The treatment of neurological diseases. S. P. Medical and Scientic Books, New York, 1979.
Samuels M. A. — Manual de thérapéutique néurologique. MEDSI. Paris, 1980.
Valette G. — Précis de pharmacodynamie. Ed. Masson, Paris, 1972.

corespondență cu cititorii

Un coleg mai tînăr — medic stagiar anul II — ne prezintă un caz clinic și ne cere părerea dacă nu cumva s-a strecurat vreo greșeală în schema terapeutică a bolnavului deoarece, pe de o parte, eficacitatea nu a fost cea scontată iar, pe de alta au apărut efecte secundare nedorite, nejustificate de posologia folosită.

*

* *

Deoarece am primit mai multe solicitări de acest fel, ne propunem să îmbogățim rubrica „Corespondență cu cititorii" cu evaluări critice ale diferitelor tratamente, ale unor atitudini terapeutice, răspunzînd cititorilor în probleme legate de interrelații medicamentoase. Inițiem astfel, cu acest număr de revistă un nou tip de dialog cu cititorii, pe care îl dorim rodnic, eficient și instructiv. În acest sens, începînd cu proximul număr al revistei vom expune prezentarea cîte unui caz, insistînd asupra aspectelor terapeutice, iar în numărul imediat următor vom insera punctele de vedere critice ale cititorilor privind schema terapeutică, posologia, modalitatea și ritmul de administrare a medicamentelor prescrise bolnavului a cărei istorie clinică a fost prezentată anterior.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnavul B.I. în vîrstă de 50 ani, inginer constructor, care lucrează pe diferite șantiere s-a internat în luna februarie 1985 pentru: ascensiune termică 38—40°, frisoane, tuse frecventă, chinuitoare, expectorație cu spută mucopurulentă în cantitate mică (circa 20 cc/24 ore), durere la baza toracelui exacerbată de efortul de tuse, dispnee la eforturi moderate, insomnie. Manifestările clinice au debutat în urmă cu o săptămînă, după expunerea la frig și umezeală și s-au accentuat în ultimele zile.

Din anamneză reținem că este vechi bronșitic, cu frecvente acutizări în anotimpurile umede și reci; este fumător cronic, circa 20 de țigarete pe zi, de la vîrsta de 20 de ani. Reținem de asemenea faptul că este ulceros duodenal cronic, cu 1—2 perioade dureroase pe an, ultima fiind în lunile noiembrie-decembrie 1984. Urmează tratament cronic cu acid acetilsalicilic, cîte un comprimat a 0,5 g pe zi, pentru o suferință coronariană. Bolnavul avea crize de angor pectoris la eforturi fizice susținute, la emoții puternice, la contactul brusc cu aerul rece. Electrocardiograma prezenta aplatizarea undei T în derivațiile precordiale, care se negativa și se însoțea de subdenivelarea segmentului ST la efort (proba Master).

La examenul obiectiv efectuat la internare se constată: temperatura 38°, tuse frecventă cu spută mucopurulentă, 23 de respirații pe minut, raluri subcrepitante în jumătatea inferioară a toracelui, mai ales de partea dreaptă, raluri sibilante și ronflante diseminate, expirul prelungit, murmurul vezicular înăsprit la baze. În rest, relații clinice normale.

Examenele complementare nu aduc date în plus pentru diagnostic, în afară de prezența la un examen a hemoragiilor oculte în scaun.

A fost interpretat ca bronşită cronică acutizată cu manifestări bronşiolospastice la un coronarian cu crize de angor de efort şi modificări electrocardiografice de tip ischemolezional, vechi ulceros aflat în perioadă de acalmie clinică.

S-a instituit tratament cu : antibiotice (tetraciclină 2 g pe zi), antitusive (Codenal), expectorante (Bromhexin, poţiune expectorantă), bronhodilatatoare (Miofilin i.v.) antialgice (Paracetamol, Fasconal, Algocalmin), sedative-hipnotice (Diazepam, Fenobarbital).

A continuat tratamentul cu acid acetilsalicilic (500 mg/zi, pe care-l urmează de 9 luni, precum şi cu Corinfar 30 mg pe zi (3 tablete a 10 mg).

Timp de trei zile a suportat bine medicaţia, bolnavul simţindu-se mai bine : durerea toracică a scăzut în intensitate pe măsura răririi tusei, temperatura a scăzut la 37°, nu mai are dispnee la eforturile efectuate curent în clinică.

A patra zi de la instituirea tratamentului apar greţuri, durere abdominală difuză şi accelerarea tranzitului intestinal : patru scaune pe zi, moi, fără elemente patologice (sînge, mucus sau puroi). Considerîndu-se că este vorba de acţiunea iritantă gastro-intestinală a tetraciclinei s-a recomandat Ulcerotrat 4 tablete pe zi, iar fiecare priză de tetraciclină să fie luată cu un pahar cu lapte şi, preferabil, după masă.

După 2 zile temperatura începe să crească, ajungînd la 39°, tusea devine mai frecventă, sputa creşte cantitativ, durerea de la baza toracelui s-a accentuat, iar scaunele s-au înmulţit (6 pe zi), au apărut colici abdominale şi tenesme anale cu prurit local. Luîndu-se în discuţia diagnostică o disbacterioză intestinală indusă de tetraciclină — la care s-a adăugat şi faptul că bolnavul nu a respectat indicaţia de a lua concomitent iaurt şi complex vitaminic B — antibioticul se suprimă şi se înlocuieşte cu Biseptol, 4 tablete pe zi.

După 3 zile manifestările digestive cedează, temperatura a scăzut la 37°, tusea s-a rărit şi sputa a diminuat la 20—25 cc/zi.

A 12-a zi de la internare — cînd bolnavul mergea bine atît din punct de vedere digestiv cît şi respirator —, au apărut dureri lombare cu iradiere în membrul inferior drept, cu impotenţă funcţională a membrului respectiv, pentru care s-au aplicat proceduri fizicale (raze ultrascurte şi împachetări cu parafină) şi s-a instituit tratament medicamentos cu Indometacin, cîte două supozitoare a 50 mg/zi.

După 4 zile, timp în care nu s-a constatat nici o îmbunătăţire clinică, subiectivă sau obiectivă — bolnavul a fost transferat într-o secţie de reumatologie.

COMENTARIU TERAPEUTIC

Tetraciclina a fost corect indicată în cazul de faţă, dat fiind că ea constituie în prezent antibioticul de elecţie în bronşita cronică, în perioadele sale de acutizare, avînd spectru larg de acţiune, care cuprinde, pe lîngă bacterii, virusurile mari şi rickettsiile, asupra cărora exercită efect bacteriostatic.

Acțiunea iritantă gastrointestinală a tetraciclinei a fost bine luată în discuție atunci cînd, după trei zile de tratament, bolnavul a început să aibă greață, durere abdominală difuză și tranzit intestinal accelerat.

Aceste manifestări clinice apar, în general, de la începutul sau în primele zile de tratament, fiind produse prin iritație directă exercitată de antibiotic asupra mucoasei gastro-duodeno-jejunale. Responsabil de acțiunea iritantă este nucleul benzenic din structura chimică a tetraciclinei. Administrarea acelorași doze de tetraciclină pe cale parenterală (i.m., i.v.) nu produce decît rareori aceste tulburări, fapt care pledează în favoarea mecanismului iritativ în producerea manifestărilor digestive.

Acțiunea iritantă digestivă este mai marcată în cazul folosirii oricărui preparat de tetraciclină (tetraciclină, doxiciclină = Vibramicină) care a fost ținut în mediu cu umiditate crescută (cum se întîmplă cu farmacia personală care, nu rareori, se află într-un dulap de la baie). În acest caz se produce hidroliza substanțelor active, cu realizarea unor compuși care, pe lîngă faptul că sînt mai puțin activi, sînt mai puternic iritanți digestiv.

Diareea este relativ frecvent întîlnită în cursul tratamentului cu tetraciclină, fiind produsă, în mare parte prin acțiunea iritantă pe care o exercită antibioticul asupra mucoasei intestinului subțire. Dacă în condițiile în care se administrează doze mici (1,5—2 g/24 ore) acțiunea iritantă intestinală este de mică importanță, în cazurile în care se folosesc doze mari pe cale orală, din cauza solubilității reduse a tetraciclinei, cît și din cauza depășirii capacității de resorbție a intestinului, se realizează în lumenul intestinal o concentrație foarte mare de antibiotic, care exercită puternică acțiune iritantă asupra mucoasei intestinale. Aceleași rezultate le are și administrarea concomitentă a sărurilor de aluminiu (hidroxid de aluminiu coloidal = Alucol, silicat de aluminiu) cu tetraciclina (fie că bolnavul este vechi ulceros, fie că acestea au fost administrate greșit în vederea reducerii iritației digestive a antibioticului), care diminuează resorbția intestinală a tetraciclinei, crescînd concentrația sa în lumenul intestinal. Aceasta se manifestă prin diaree cu scaune nemirositoare și colici intestinale. Diareea poate apărea și în cazul administrării parenterale a tetraciclinei. Explicația acestei acțiuni constă în aceea că, chiar în cazul folosirii căii parenterale (injecții, i.m., i.v.) tetraciclina se elimină aproximativ 10% prin mucoasa intestinală, unde își poate exercita acțiunea iritantă asupra mucoasei.

Disbacterioza intestinală poate intra în discuția mecanismului de producere a durerii și colicilor abdominale, a scaunelor frecvente — manifestări clinice care traduc existența fie a suprainfecției cu germeni rezistenți la tetraciclină (dintre care mai frecvent incriminat este stafilococul auriu) fie a unei candidoze.

Cunoscute de multă vreme — dar considerate ca puțin importante în patologie —, odată cu apariția antibioticelor și a altor substanțe cu acțiune antimicrobiană (HIN, metronidazol, sulfamide) și chiar fără influență asupra creșterii și înmulțirii germenilor (acidul glutamic), candidozele au fost reconsiderate. Pe măsura îmbogățirii arsenalului antibiotic și a creșterii numărului persoanelor supuse tratamentelor cu acestea, cazurile de candidoze devin tot mai frecvente. Dacă inițial s-a considerat că numai tetraciclinele au potențial candidogen, în prezent s-a ajuns la concluzia că toate antibioticele naturale și o parte dintre cele de semisinteză pot produce acest efect secundar nedorit.

Candidozele — micoze provocate de ciuperci levuriforme din genul Candida — care se întîlnesc cel mai des în cursul sau în urma tratamentului antibiotic sînt cele

produse de *Candida albicans*. Manifestările digestive sînt cele mai frecvente şi, în general, cele mai puţin severe, dispărînd după întreruperea tratamentului şi numai rareori necesitînd medicaţie micostatică.

Posibilitatea asocierii tulburărilor produse de *Candida albicans* cu cele induse de stafilococul auriu este rară, dar de gravitate mare ; ale apar mai ales în timpul sau după tratamentul de lungă durată cu tetraciclină, ceea ce ne permite să excludem această eventualitate în cazul nostru.

Interrelaţia tetracicline-fenobarbital nu trebuie avută în vedere în cazul de faţă, cu toate că pînă în prezent s-a descris această interacţiune numai pentru doxiciclină. Într-adevăr, barbituricele au capacitatea de a stimula activitatea microzomilor celulei hepatice ; astfel creşte rata de metabolizare (de inactivare) a multor substanţe endogene (bilirubina, de exemplu) sau exogene, printre care şi a doxiciclinei (Vibramicina). Pentru alţi derivaţi tetraciclinici (tetraciclina, oxitetraciclina, Solvo-ciclina etc.) nu s-a evidenţiat o astfel de interacţiune medicamentoasă.

Interrelaţiile tetraciclină-lapte, tetraciclină-antiacide

Dacă în marea majoritate a cazurilor pentru reducerea sau evitarea acţiunii iritante digestive a diferitelor substanţe administrate oral se recomandă asocierea lor cu lapte, în cazul tetraciclinei situaţia este cu totul alta. Astfel, în cursul tratamentului cu tetraciclină trebuie evitată consumarea de lapte deoarece, prin bogăţia în calciu, acesta reduce activitatea antibioticului. De altfel, aceeaşi particularitate farmacodinamică contraindică utilizarea antiacidelor neutralizante — compuşii insolubili de calciu (hidroxidul de calciu, carbonatul de calciu) cei de magneziu (oxidul şi carbonatul de magneziu), de aluminiu (aluminiu coloidal, fosfatul de aluminiu, trisilicatul de aluminiu) — în cursul tratamentului cu tetraciclină. Aceste antiacide pot interfera absorbţia intestinală a tetraciclinei, reducînd-o pînă la 90—95%, metalele respective formînd împreună cu tetraciclinele derivaţi chelaţi neresorbabili ; de aici, lipsa de eficacitate a antibioticului, indusă iatrogen. Este foarte probabil, mecanismul prin care s-a produs la bolnavul prezentat exacerbarea manifestărilor clinice respiratorii după patru zile de evoluţie favorabilă.

Discuţia privind mecanismul de producere a disbacteriozei intestinale — şi anume neluarea de iaurt concomitent cu fiecare doză de tetraciclină precum şi neadministrarea de vitamine din complexul B — comportă unele comentarii critice. Ingestia de iaurt este utilă în cursul tratamentului tetraciclinic, dat fiind faptul că odată cu flora intestinală, patogenă se distruge şi cea lactică. Dar, pentru reînsămînţarea intestinului cu floră lactică este suficientă o cantitate mică de iaurt — circa 200 ml în 24 de ore — fiind o exagerare recomandarea de a se administra fiecare priză de tetraciclină cu iaurt.

În privinţa asocierii complexului vitaminic B, punctul de vedere actual este diferit de cel din urmă cu două decenii. Concepţia iniţială, conform căreia în cursul tratamentului cu tetraciclină pe cale orală se distruge — pe lîngă alte specii microbiene — şi flora microbiană care sintetizează vitamine din complexul B, s-a dovedit nefondată ştiinţific. Într-adevăr, aportul exogen alimentar asigură peste 90—95% din nevoile zilnice ale organismului în vitamine din complexul B (B_1, B_6, B_2, PP, pantotenat de calciu), restul provenind din sinteza endogenă a florei microbiene intestinale. Mai mult chiar, locul unde are loc această sinteză este extremitatea distală a colonului, de unde absorbţia este practic nesemnificativă.

Date relativ recente au evidenţiat un fapt semnificativ pentru interrelaţia medicamentoasă : tetraciclină — complex vitaminic B ; este vorba de scăderea resorbţiei intestinale a antibioticului cu pînă la 25—30% atunci cînd este administrat concomitent cu vitamine din complexul B. De aceea, în prezent se consideră că asocierea complexului B la tetraciclină este nu numai nefolositoare (deci, nenecesară) dar chiar dăunătoare (contraindicată), deoarece scade rezorbţia şi, deci, activitatea antibioticului.

Interrelaţia acid acetilsalicilic-indometacină intră în discuţia terapeutică a cazului prezentat. Acidului acetilsalicilic i s-a recunoscut capacitatea de stimulare a activităţii microzomilor celulei hepatice, una dintre substanţele asupra căreia se exercită această acţiune fiind indometacina. Administrarea de acid acetilsalicilic stimulează activitatea micozomială hepatică, ceea ce are ca urmare creşterea ratei de metabolizare şi inactivarea mai rapidă şi în măsură mult mai mare a indometacinei. În schimb, acţiunea iritantă digestivă şi celelalte efecte secundare nedorite se menţin şi se manifestă ca şi în condiţiile metabolizării sale normale.

Cum această acţiune durează de 10—14 zile, este recomandabil ca administrarea indometacinei să se facă după un interval de cel puţin 2 săptămîni de la ultima administrare a acidului acetilsalicilic. În acest sens, este bine să ne informăm asupra medicaţiei analgetice-antipiretice pe care a urmat-o bolnavul înainte de instituirea tratamentului cu indometacină ; în plus, trebuie să-i atragem atenţia bolnavului să nu folosească acid acetilsalicilic sau un preparat medicamentos complex care îl conţine (Fasconal, Antinevralgic) în timpul tratamentului cu indometacină.

Acţiunea bronşiolospastică a acidului acetilsalicilic este obligatoriu să fie avută în vedere la indicarea acestei substanţe medicamentoase bolnavilor cu hiperreactivitate bronşică, aşa cum este bolnavul prezentat, care în perioadele de acutizare a procesului bronşitic cronic prezintă manifestări bronşiolospastice.

Printre efectele secundare nedorite de tip alergic ale acidului acetilsalicilic sînt şi accesele de dispnee paroxistică. Acestea pot apărea ca singura manifestare de sensibilizare sau pot însoţi celelalte manifestări alergice la medicament : edeme, erupţii cutanate sau febră medicamentoasă.

Accident terapeutic mai mult impresionant decît grav, dispneea apare în mod brusc la persoane indemne de tulburări morfofuncţionale respiratorii ; este predominant inspiratorie, durează un timp relativ scurt, după care — la fel de brusc cum s-a instalat — dispare, respiraţia revenind la normal.

La bolnavii cu manifestări bronşiolospastice, — cum este cazul bolnavului nostru cu bronşită cronică cu manifestări astmatiforme — administrarea acidului acetilsalicilic poate precipita, întreţine sau agrava accesele bronşiolospastice.

O dată declanşat. accesul de astm bronşic cedează în general prompt la medicaţia bronşiolospasmolitică : izoprenalina (Bronhodilatin) în aerosoli şi teofilina şi derivaţii săi (Miofilin) intravenos sau în aerosoli.

Apariţia acceselor de dispnee în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic impune prudenţă în administrarea ulterioară a substanţei — după unii autori chiar renunţarea la această medicaţie — dată fiind gravitatea potenţială a acestui tip de accident terapeutic.

Mecanismul de producere a manifestărilor bronşiolospastice (ca şi a celorlalte reacţii alergice, de altfel) este incomplet elucidat.

Este posibil ca acţiunea sensibilizantă a acidului acetilsalicilic să fie datorită acidului salicilic eliberat în organism prin hidroliză. În favoarea acestei ipoteze pledează faptul că şi salicilatul de sodiu — care se transformă în organism în acid salicilic — are aproximativ aceeaşi capacitate sensibilizantă ca şi acidul acetilsalicilic. În acelaşi sens pledează şi lipsa efectelor de tip alergic în utilizarea salicilamidei — substanţă strîns înrudită structural cu ceilalţi salicilaţi, dar care în organism este hidrolizată numai în foarte mică măsură în acid salicilic, ea exercitîndu-şi acţiunea prin molecula întreagă, ca atare.

În ultimul timp, s-a emis ipoteza — fundamentală pe date obţinute *in vitro* şi *in vivo*, în experiment pe animal — medierii prostaglandinice a reacţiei bronşiolospastice a acidului acetilsalicilic.

În vederea evitării manifestărilor bronşiolospastice este de real folos ca înainte de începerea tratamentului cu acid acetilsalicilic (în cazul nostru, la instituirea acestei terapii în scop antiagregant trombocitar, cu 9 luni în urmă) să ne informăm asupra eventualelor reacţii de sensibilizare spontane sau induse de administrarea de acid acetilsalicilic sau de salicilat de sodiu. Este recomandabil ca la persoanele sensibilizate la medicaţia salicilică să se contraindice orice preparat care conţine derivaţi salicilici (în afară de salicilamidă) ; în acest sens se va atrage atenţia asupra utilizării preparatelor antinevralgice care conţin acid acetilsalicilic (Fasconal, Antinevralgic) şi care pot induce manifestări astmatiforme.

Testele cutanate de punere în evidenţă a hipersensibilizării la acidul acetilsalicilic sînt contraindicate, deoarece pot declanşa accidente de tip alergic ; de asemenea, încercările de desensibilizare specifică pot să aibă acelaşi rezultat, fapt pentru care nici acestea nu sînt folosite în practică. Se consideră că efectele desensibilizării specifice sînt foarte asemănătoare cu acelea produse de administrarea de acid acetilsalicilic în doze mici (100—300 mg, cantităţi care se folosesc în amestecurile antinevralgice).

Privită prin prisma acestor date, indicaţia tratamentului cronic cu acid acetilsalicilic pentru suferinţa coronariană la bolnavul prezentat a fost făcută cu prea multă uşurinţă. Dacă mai avem în vedere şi faptul că bolnavul este vechi ulceros, atunci, problema contraindicaţiei acidului acetilsalicilic ne apare în adevărata sa amploare.

Interrelaţia acid acetilsalicilic — ulcer duodenal este prima, în ordine cronologică la bolnavul pe care-l analizăm, pe care trebuie s-o avem în vedere.

Indiferent în ce scop se indică (antireumatic, antiagregant plachetar, antinevralgic) trebuie să se ţină seama de faptul că manifestările digestive sînt cele mai frecvente efecte nedorite ale acidului acetilsalicilic. În schimb, intensitatea acestora este numai rareori aşa de mare încît să impună modificarea posologiei sau renunţarea la această medicaţie. În timpul administrărilor sporadice şi al dozelor mici (0,5—2 g/zi), substanţa poate produce durere epigastrică, senzaţia de arsură epigastrică, greaţă.

În cazul tratamentelor antireumatice de durată lungă — situaţie în care se folosesc doze de ordinul a 3—6 g pe zi — pe lîngă manifestările care apar la doze curente, dar de intensitate mult mai mare, bolnavii se plîng de scăderea apetitului, care poate evolua pînă la anorexie, vărsături şi, uneori, diaree. Aceste simptome apar la scurt timp de la instituirea tratamentului, intensitatea şi frecvenţa lor fiind mai mare la persoanele cu tulburări digestive în antecedente (gastrită, ulcer gastroduodenal, gastroduodenită).

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este mixt : iritaţia digestivă directă şi acţiunea excitantă pe care substanţa o exercită asupra sistemului nervos central.

Asocierea cu substanţe antiacide (alcalinizante, neutralizante, adsorbante) împiedică eliberarea de acid salicilic în stomac, pe de o parte şi neutralizînd acidul clorhidric din sucul gastric protejează, pe de altă parte mucoasa gastrică de acţiunea iritantă pe care o exercită acidul acetilsalicilic, atît prin acidul salicilic eliberat, cît şi prin substanţa ca atare.

Condiţionarea acidului acetilsalicilic în drajeuri cheratinizate şi nu sub formă de comprimate (aşa cum se prezintă preparatul industrial), putîndu-se folosi în acest scop celuloza acetoftalică permite ca învelişul protector să contribuie la reducerea importantă, atît a iritaţiei gastroduodenale, cît şi a celei intestinale. Pe lîngă reducerea acţiunii ulcerogene, a greţurilor, vărsăturilor şi epigastralgiilor, s-ar reduce simţitor şi tulburările de tranzit pe care le produce acidul acetilsalicilic în administrările de lungă durată.

Diareea, care se întîlneşte relativ frecvent după administrarea de acid acetilsalicilic îşi găseşte explicaţia în particularităţile metabolice ale substanţei. Cantitatea de substanţă nehidrolizată, deci care ajunge ca atare în intestin, pînă la resorbţia completă exercită acţiune iritantă asupra mucoasei intestinale ; ca urmare, tranzitul intestinal este accelerat, iar resorbţia substanţelor alimentare şi a apei din lumen este diminuată.

Cercetările gastroscopice, gastrocinematografice, histopatologice şi cele macroscopice au evidenţiat la bolnavii care urmau tratament cu acid acetilsalicilic importante modificări ale mucoasei gastrice ; acestea evoluau de la simpla iritaţie localizată şi hiperemie pînă la ulceraţii, hemoragii şi chiar perforaţii. Interesant de semnalat este cazul la care s-a intervenit chirurgical pentru perforaţie gastrică apărută la circa o oră după administrarea unui comprimat de Aspirină. La deschiderea stomacului s-a constatat că perforaţia s-a produs în zona în care comprimatul ingerat în prealabil se fixase între pliurile mucoasei şi încă nu se dizolvase complet, acoperind, în parte, zona de penetraţie. Fără a absolutiza acţiunea ulcerigenă şi capacitatea de penetrare a acidului acetilsalicilic trebuie totuşi, avută în vedere totdeauna posibilitatea apariţiei, mai ales în tratamentele de lungă durată — cum este cazul bolnavului nostru, care în plus este şi vechi ulceros — a leziunilor ulceroase ale mucoasei gastrice şi posibilitatea favorizării perforării ulcerului preexistent.

În vederea evitării sau reducerii la minimum a acţiunii iritante digestive este recomandabil ca acidul acetilsalicilic (şi toate preparatele medicamentoase care-l conţin) să se administreze după masă, în forme enterosolubile — cînd este posibil — şi în asociere cu antiacide.

În alegerea substanţei antiacide se face apel, cel mai frecvent la bicarbonatul de sodiu, a cărei acţiune neutralizantă asupra acidului clorhidric din secreţia gastrică este recunoscută. Cu toate acestea, el are marele dezavantaj că avînd solubilitate mare, excesul de bicarbonat rămas după neutralizare este absorbit intestinal şi, după ce este vehiculat în sînge este eliminat pe cale renală, unde produce alcalinizarea urinii. În aceste condiţii valoarea terapeutică a acidului acetilsalicilic este semnificativ scăzută, ca urmare a accelerării eliminării sale.

De aceea este recomandabil ca, în vederea reducerii acţiunii iritante digestive a acidului acetilsalicilic să se recurgă la diferite modalităţi alimentare (administrarea postprandială, cu o cantitate de 100—200 ml lapte) sau la mijloace medicamentoase ; din această ultimă categorie fac parte sărurile insolubile de magneziu, de calciu, sărurile de bismut sau de aluminiu, care pot fi utilizate cu aceeaşi eficacitate ca şi bicarbonatul de sodiu.

Interrelaţia acid acetilsalicilic — hemoragie digestivă. Cu incidenţă la fel de mare, dar de gravitate uneori cu mult superioară sînt manifestările hemoragice, dintre care cele mai frecvent întîlnite sînt hemoragiile digestive.

Dacă iniţial se considera că această substanţă este capabilă să producă numai hemoragii digestive manifeste, evidenţiabile clinic — hematemeză, melenă — astăzi, este unanim acceptat că hemoragiile oculte sînt cel puţin la fel de frecvente. Se estimează că accidente hemoragice digestive se produc la trei sferturi dintre bolnavii care urmează tratament cu acid acetilsalicilic. Pe statistici mari apare semnificativ faptul că în timpul tratamentului o proporţie mai mare de bolnavi (aproximativ 80—85% din totalul persoanelor care au făcut obiectul acestor studii) fac hemoragii oculte, în comparaţie cu sîngerările manifeste. În numeroase cazuri, în care hemoragia digestivă a impus intervenţia chirurgicală, s-au constatat ulceraţii lineare cu secţiune vasculară, ulceraţii recente cu interesarea unui vas mare, hemoragii difuze în masă, a întregii mucoase gastroduodenale ; s-au constatat de asemenea, impregnări ale mucoasei gastrice cu fragmente de acid acetilsalicilic.

Hemoragiile oculte cercetate sistematic la bolnavii sub tratament cu acid acetilsalicilic au evidenţiat un potenţial hemoragic deosebit de marcat al acestei substanţe (60×80%). Determinările prin reacţii biochimice (reacţiile Adler, Gregersen) atestă prezenţa de sînge în scaun la 60% dintre bolnavi, în condiţiile respectării cerinţelor tehnice (regim alb, absenţa altor hemoragii digestive, suprimarea medicaţiei care ar putea interfera cu reacţiile chimice respective) iar cercetările radioizotopice efectuate pe acelaşi lot de 500 de bolnavi relevă existenţa sîngelui în scaun în proporţie de peste 85%. Marcarea hematiilor cu crom radioactiv a arătat creşterea radioactivităţii materiilor fecale din a 3-a zi de tratament cu acid acetilsalicilic, la bolnavii cărora li s-au administrat doze de 3—4 g/zi. Procentul de radioactivitate creşte paralel cu durata tratamentului şi cu cantitatea de substanţă.

Un fapt de observaţie clinică merită să fie reţinut în general, şi în cazul nostru în special, şi anume acela că preexistenţa unor afecţiuni cu potenţial hemoragic creşte foarte mult incidenţa accidentelor hemoragice postacetilsalicilice.

Mecanismul de producere este complex, la el participînd atît factori locali (iritaţia digestivă) cît şi factori ai procesului de coagulare, dintre care rolul principal îl au protrombina, vitamina K şi factorul trombocitar ; în plus, mai intervin şi reactivitatea individuală şi modificările vasculare generale.

Rolul factorului iritativ local este atestat de reducerea frecvenţei manifestărilor hemoragice la persoanele la care acidul acetilsalicilic se asociază cu substanţe care reduc iritaţia digestivă pe care o produce acesta (bicarbonat de sodiu, antiacide neutralizante, condiţionarea în forme enterosolubile).

Participarea factorului trombocitar la producerea sîngerărilor digestive este evidențiată de scăderea numărului de trombocite din sîngele periferic și a factorului 3 trombocitar care participă în mod nemijlocit la procesul de coagulare.

Ceilalți factori ai procesului de coagulare afectați de acidul acetilsalicilic sînt : protrombina și vitamina K, al căror rol în producerea accidentelor hemoragice este de importanță deosebită. Astfel, sub influența acestui tratament, sinteza hepatică de protrombină este mult scăzută, ceea ce are ca urmare afectarea celui de-al doilea timp al coagulării — formarea trombinei. Ca urmare, cresc mult timpul de protrombină și cel de coagulare și, în foarte mică măsură, timpul de consumție a protrombinei. Această ultimă constatare a făcut ca unii autori să considere că este vorba și de o acțiune antitromboplastinică a acidului acetilsalicilic.

Scăderea concentrației de vitamină K — frecvent întîlnită la bolnavii cărora li se instituie tratament cu doze mari sau timp îndelungat cu acid acetilsalicilic, are drept urmare diminuarea sintezei de protrombină (unde are rol de coenzimă) și a sistemului proconvertină-convertină (factorul VII), globuline care participă în cel de-al doilea timp al procesului de coagulare.

Mecanismul complex de producere a accidentelor hemoragice digestive induse de terapia acetilsalicilică impune mult discernămînt în instituirea tratamentului la persoanele la care preexistă sau coexistă factori favorizanți ai apariției sindromului hemoragipar. Unul dintre cei mai importanți factori îl reprezintă, în cazul nostru, ulcerul duodenal. Din acest punct de vedere apreciem că era mai indicat în scop antiagregant plachetar dipiridamolul (Persantin, Curantil) în tratament de lungă durată care, chiar dacă are acțiune puțin inferioară acidului acetilsalicilic, are marele avantaj al lipsei acțiunilor iritantă digestivă și hemoragică avînd — la dozele curent folosite în terapeutică : 50—100 mg/zi — o bună toleranță digestivă.

Interrelația antitusive — expectorante pretează la discuții, uneori chiar contradictorii. Într-adevăr, dacă se apreciază ca oportună administrarea de substanțe care favorizează eliminarea secrețiilor patologice din arborele respirator, apare ca nefondată științific utilizarea calmantelor tusei. Dar, în cazurile în care bolnavii cu tuse frecventă, chinuitoare, obositoare prin efortul la care supun bolnavii, generatoare de durere toracică (contracțiile bruște și brutale, repetate, ale diafragmului fiind dureroase) și de insomnie, este utilă reducerea acceselor de tuse. Dar în acest caz este necesar să apreciem cu mult discernămînt doza de antitusiv și ritmul de administrare. În acest sens, codeina în doză de 30—45 mg pe zi, repartizată în 2—3 prize, la interval de 6—8 ore (echivalentul a trei tablete de Codenal) poate diminua frecvența tusei. De altfel, multe formule magistrale expectorante conțin sirop de Codeină care, pe lîngă efectul corector al gustului are și ușoară acțiune antitusivă.

În situația noastră concretă este greu să apreciem dacă asocierea de expectorante cu calmante ale tusei a fost utilă pentru bolnav, deoarece în prezentarea cazului, colegul nostru nu a specificat posologia antitusivului.

* * *

În încheiere, putem formula următoarele aprecieri critice privind medicația instituită bolnavului prezentat de colegul nostru medic stagiar :

a. Tetraciclina își are justificarea în perioada de acutizare a bronșitei cronice ; dovada — rezultatele clinice bune constatate în primele trei zile de tratament.

b. Manifestările digestive (greață, vărsături, diaree) apărute după a patra zi de la instituirea terapiei tetraciclinice pot fi expresia acțiunii iritante asupra mucoasei gastrointestinale pe care o exercită antibioticul.

c. Recomandarea de a se ingera lapte și de a se asocia tetraciclinei Ulcerotrat a fost greșită, deoarece laptele prin calciul pe care îl conține și Ulcerotratul prin carbonatul de magneziu din compoziția sa chelatează tetraciclina, făcînd-o insolubilă, neresorbabilă, deci inactivă. Este, foarte probabil, cauza pentru care s-a exacerbat simptomatologia respiratorie după 3 zile de asociere tetraciclină — lapte— Ulcerotrat.

d. Faptul că bolnavul nu a luat fiecare priză de tetraciclină cu iaurt, nu este o greșeală, cantitatea de 200 cc de iaurt luată o singură dată fiind suficientă pentru 24 de ore. La fel de neactuală a fost și indicația privitoare la asocierea complexului vitaminic B în cursul terapiei tetraciclinice.

e. Recomandarea indometacinei acestui bolnav care urma tratament cronic cu acid acetilsalicilic (500 mg/zi în scop antiagregant plachetar) a fost incorectă, conducînd la inactivarea indometacinei prin mecanism inductor enzimatic. De aceea bolnavul nu a beneficiat de acest valoros medicament antiinflamator-antireumatic și a trebuit să fie transferat într-o secție de specialitate.

f. Acidul acetilsalicilic era contraindicat la acest bolnav, dat fiind suferința ulceroasă veche ; pentru afecțiunea coronariană putea fi folosit, cu eficacitate cvasiasemănătoare, Dipiridamolul în administrare cronică.

În final putem spune că valoarea terapeutică a tetraciclinei — indicată în cazul prezentat — a fost scăzută de asocierile alimentare (lapte) și medicamentoase (Ulcerotrat, vitamine din complexul B). De asemenea, indometacina nu și-a putut exercita acțiunea antireumatică din cauza acidului acetilsalicilic administrat cronic care a stimulat mecanismul principal de inactivare a acesteia prin inducție enzimatică.

Dr. E. A. Popescu



DURESTOP DURESTOP DURESTOP DURESTOP DURESTOP DURESTOP DURESTOP

DRAJEURI conținînd : clorhidrat de izopirină 0,200 g ; fenilbutazonă 0,100 g.

ACȚIUNE TERAPEUTICĂ : preparat cu acțiune antiinflamatoare energică, a cărei toleranță este mărită prin asocierea cu izopirina, realizîndu-se totodată o potențare a efectului antalgic.

INDICAȚII : afecțiuni reumatismale (reumatism poliarticular acut, artrită reumatoidă, poliartrită cronică evolutivă, artroze, spondilite, spondiloze), tendinite, nevralgii, miozite, lumbago ; tromboflebite superficiale.

CONTRAINDICAȚII : ulcer gastroduodenal, insuficiență renală, cardiacă și hepatică. Nu se administrează în același timp cu medicație anticoagulantă. Nu se recomandă copiilor sub 7 ani.

REACȚII ADVERSE : fenomene alergice (hipersensibilitate la gruparea pirazolică), eritropenie, neutropenie. Uneori pot apărea tulburări digestive : pirosis și vărsături.

MOD DE ADMINISTRARE : doza de atac — 2 drajeuri de 3 ori/zi (3—4 zile), doza de întreținere — 1 drajeu de 3 ori/zi. Tratamentul durează maximum 3 săptămîni.

PREZENTARE : flacon cu 100 drajeuri.

SINERDOL EH

PULBERE PENTRU SOLUȚIE BUVABILĂ

SINERDOL-EH: antibiotic cu spectru larg de acțiune, obținut prin asocierea rifampicinei cu etilhexanoatul de sodiu.
SINERDOL-EH are proprietăți farmacocinetice, farmacodinamice și farmacotoxicologice comparabile cu cele ale rifampicinei. Datorită însă asocierii etilhexanoatului de sodiu, SINERDOL-EH manifestă o mai mare solubilitate în medii fiziologice, o mai rapidă absorbție intestinală, o mai bună recirculare enterohepatică și biodisponibilitate prelungită, rezultînd o arie de expunere la medicament net superioară celei realizată prin rifampicină.
Hidrosolubilitatea crescută a SINERDOL-EH-ului și recircularea enterohepatică activă fac ca hepatotoxicitatea preparatului să fie de peste 5 ori mai redusă decît cea a rifampicinei originale. În plus, datorită hidrosolubilității crescute și stabilității sale accentuate, SINERDOL-EH — spre deosebire de rifampicina originală — poate fi administrat ca soluție extemporanee buvabilă, care permite aplicarea de doze mici, precis fracționate, foarte utile în cazul tratamentului antituberculos la copii mici și foarte mici.

Administrarea sub formă de soluție extemporanee buvabilă a SINERDOL-EH-ului la copii sub 3 ani, unde rifampicina originală realizează concentrații serice cu 50% mai reduse decît cele obținute la adult, asigură concentrații serice cu 30% mai înalte; deci o eficiență crescută, în condițiile unei foarte bune toleranțe.

SINERDOL-EH pulbere pentru soluție buvabilă conține zahăr și arome alimentare, ceea ce îi asigură un gust plăcut, acceptat cu ușurință de copii.

Indicații : SINERDOL-EH pulbere pentru soluție buvabilă este indicat în tratamentul tuberculozelor pulmonare și meningoencefalitelor tuberculoase ale copiilor pînă la 14 ani.

De asemenea, la adult, în caz de intoleranță gastrică la rifampicină, utilizarea SINERDOL-EH pulbere pentru soluție buvabilă poate elimina acest tip de reacții adverse.

Mod de administrare : la copii cu tuberculoză localizată pulmonar sau meningoencefalitic, soluția buvabilă de SINERDOL-EH se administrează zilnic — în asociere cu alte chimioterapice antituberculoase, printre care hidrazida acidului izonicotinic — în doze de 10 mg/kilocorp. Această doză se administrează într-o singură priză, preferabil dimineața pe nemîncate și la distanță de 30—40 de minute de micul dejun.

În vederea administrării, conținutul plicului ce deține echivalentul a 600 mg SINERDOL-EH substanță activă se dizolvă în 60 ml apă. Pentru grăbirea dizolvării în apă a SINERDOL-EH pulbere pentru soluție buvabilă, amestecul se agită cu lingurița.

Soluția astfel obținută conține 10 mg substanță activă în fiecare mililitru, de unde rezultă că, pentru fiecare kilogram greutate corporală , se va administra cîte 1 ml soluție.

SINERDOL EH

CAPSULE OPERCULATE CONŢI

Capsule operculate conţinînd 120 mg substanţă activă.

Indicaţii : tuberculozele pulmonare şi extrapulmonare, atît la primul tratament cît şi în formele cronice şi hipercronice, cu polichimiorezistenţă; infecţii locale şi generale cu bacterii grampozitive (inclusiv stafilococii penicilinorezistenţi); infecţii respiratorii (bronşite, pneumonii, bronhopneumonii, bronşiectazii, abcese pulmonare, pleurezii purulente); infecţii tegumentare şi ale ţesuturilor moi (furunculoză, abcese, flegmoane, plăgi infectate); osteomielite, otite, infecţii postpartum; infecţii biliare, urinare şi intestinale cu floră bacteriană gramnegativă (colecistite, colangite, cistite, pielite, pielonefrite, gonoree, dizenterie bacilară etc.); sterilizarea purtătorilor asimptomatici de bacili dizenterici sau de meningococ (în iminenţa unei meningite).

Contraindicaţii : infecţii cu bacterii rezistente la rifampicină; intoleranţă la rifampicină; de asemenea, icterul, indiferent de etiologie, insuficienţe renale avansate, sarcină în primele 3 luni.

Precauţii : se va administra cu multă grijă şi sub controlul funcţiei hepatice la bolnavii cu hepatopatii (în special în afecţiunile hepatobiliare de tip obstructiv). Administrarea produsului în primul trimestru de sarcină va fi admisă numai în caz de necesitate stringentă.

Bolnavilor trataţi concomitent cu Sinerdol EH şi anticoagulante cumarinice li se va determina doza optimă de anticoagulant prin determinarea zilnică a timpului de protrombină, deoarece s-a

observat că preparatele cu rifampicină neutralizează parțial efectul cumarinicelor.

Mod de administrare : în tuberculoza pulmonară și extrapulmonară recentă (la primul tratament), se administrează în asociere cu izoniazida și pirazinamida, de două ori pe săptămînă, în doze de 720 mg la adultul de 65—90 kg. Această doză se administrează într-o singură priză, preferabil dimineața pe nemîncate. În tuberculozele cronice, cu polichimiorezistență, se poate administra zilnic, în doze de 480—600 mg.

În tuberculozele extrapulmonare cronice sau hipercronice, concomitent cu administrarea orală, Sinerdol EH poate fi administrat și intrafocal în doze egale cu cele orale. La copii, doza uzuală este de 10 mg/kilocorp/zi ; se preferă pulberea pentru soluție buvabilă.

În infecțiile netuberculoase, doza zilnică uzuală este de 600 mg și poate fi mărită la 900—1 200 mg în cazul infecțiilor urinare și gonoreei.

Pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici de meningococ se va administra timp de 4 zile cîte 600 mg la adulți și 10 mg/kilocorp la copii de peste 5 ani. La purtătorii de bacili dizenterici se poate folosi tratamentul minut— administrarea de 1 200 mg în decurs de 20—30 minute.

Prezentare : flacoane conținînd 16 capsule a 0,120 g substanță activă.

săruri pentru rehidratare orală

Plicuri cu 7,5 g pulbere pentru 250 ml apă, conținînd 0,875 g clorură de sodiu, 0,625 g bicarbonat de sodiu, 0,375 g clorură de potasiu, 5,5 g glucoză monohidrat și *plicuri cu 15 g pulbere pentru 500 ml apă* conținînd în cantități duble substanțele menționate anterior. După dizolvare în apa potabilă sau în ceai de mentă se obține o soluție de glucoză și electroliți, eficientă în rehidratarea pe cale orală.

Indicații: diaree acute infecțioase, cu sau fără vărsături.

Reacții adverse: foarte rar bolnavul nu tolerează sau varsă la primele administrări. În aceste cazuri, se repetă administrarea, sau se mărește doza cu încă 1/2 din cantitatea administrată.

Mod de administrare: conținutul unui pachet se dizolvă în 500 ml și respectiv 250 ml apă potabilă. Cantitatea și ritmul de administrare se stabilesc în funcție de gradul de deshidratare și de greutatea bolnavului.

Gradul de deshidratare se apreciază clinic în funcție de senzația de sete, aspectul turgorului, puls, tensiune arterială, diureză.

Gradul I (deshidratare ușoară): sete moderată, turgor discret modificat, puls, tensiune și diureză nemodificate. Pierderile de lichide sînt de 5% din greutatea corporală (50 ml/kilocorp).

Gradul II (deshidratare medie): sete intensă, turgor net diminuat, puls accelerat, hipotensiune arterială ortostatică, oligurie. Pierderile de lichide sînt de aproximativ 8% din greutatea corporală (80 ml/kilocorp).

Gradul III (deshidratare severă): sete extremă, turgor extrem diminuat, puls foarte rapid, filiform, hipertensiune arterială marcată, oligo-anurie, modificări de conștiență. Pierderile de lichide sînt mai mari de 10% din greutatea corporală (100 ml/kilocorp).

Cantitatea de lichide necesară pentru rehidratare va fi egală cu volumul pierderilor × greutatea corporală. Exemple: bolnav de 60 kg și deshidratare gradul I: 60 × 50 = 3 000 ml; bolnav de 60 kg și deshidratare gradul II: 60 × 80 = 4 800 ml; copil de 10 kg și deshidratare gradul I: 10 × 50 = = 500; deshidratare gradul II: 10 × 80 ml = = 800 ml.

Rehidratarea pe cale orală se practică pentru deshidratări de gradul I și II ori de cîte ori este posibil.

Ritm de administrare: toată cantitatea va fi administrată în decurs de 4 ore, din care mai mult de jumătate în primele 2 ore. În continuare, se administrează o cantitate egală cu volumul pierderilor (prin diaree și vărsături), plus încă o jumătate din această cantitate.

Prezentare: plicuri cu 7,5 g pulbere pentru 250 ml apă = și 15 g pulbere pentru 500 ml apă.

conecama E5

Fiole de 1 ml conținînd 0,1 g‰ sau 0,5‰ hormon polipeptidic epifizar.
Acțiune terapeutică : produsul exercită o acțiune de inhibiție asupra hormonilor tropi hipofizari (FSH, LH, ACTH, TSH) ; are efect antialdosteronic, MSH-like și hepatoprotector. Conecama-E 5 acționează în special pe linia anti LH și FSH.
Indicații : hiperestrogenia și hiperprogesteronemia datorate hiperfuncției hipofizare, hiperexcitație sexuală, hiperandrogenism, mastopatii, neoplasm mamar hormonodependent.
Contraindicații : hipotiroidism, insuficiență suprarenală avansată, hipotensiune arterială marcată, nefropatii acute.
Reacții adverse : pot apărea în special în caz de supradozare : cefalee, vertij, hipotensiune arterială care persistă cîteva ore.
Atenție : în cursul tratamentului pot apărea reacții paradoxale ca : mastodinii sau exacerbarea celor existente, stări care necesită reducerea dozelor și a ritmului de administrare.
Mod de administrare : injecții intramusculare cîte o fiolă de 0,1‰ zilnic sau la două zile, în raport cu condiția clinică, de 5—7 fiole lunar în cazurile menoreice. În amenoree și climax serii de maximum 10 fiole lunar.
În cancerul mamar avansat sau metastaze fiole de 0,5‰ zilnic sau la două zile serii de 10 fiole lunar.
La bărbați se administrează cîte o fiolă la două zile, 5 zile lunar.
Tratamentul va fi strict individualizat de către medicul specialist.
Prezentare : cutie cu 10 fiole a 1 ml.
Producător : I. M. «Biofarm».

3018 17
Nemilisor

aftolizol

Compoziție: 1 000 g soluție conțin 150 g de extract din petale de trandafiri și 850 g de miere de albine purificată.
Acțiune terapeutică: componentele preparatului conțin antociani, flavone, saponine, tanin și vitamine, grație cărora exercită, la nivelul mucoasei bucale, o acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană și antimicotică, favorizînd refacerea țesuturilor lezate.
Indicații: stomatite aftoase de etiologie variabilă, stomatite microbiene sau inițial virale și apoi suprainfectate, stomatite micotice.
Mod de administrare: de 3—5 ori pe zi, 1/2 linguriță de Aftolizol se menține în cavitatea bucală timp de 3—5 minute (asigurîndu-se acoperirea întregii suprafețe a mucoasei bucale).
Durata tratamentului este 10—14 zile (uneori mai mult).
Prezentare: flacoane de sticlă brună a 50 ml.
Conservare: la adăpost de umiditate, căldură și lumină.
Termen de valabilitate: 2 ani.